

RASTERELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN  
ZUR BELASTBARKEIT DES GELENKKNORPELS UNTER PAR-  
TIELLEM GELENKFLÄCHENERSATZ MIT SILIKONKAUTSCHUK-  
PROTHESEN UNTERSCHIEDLICHER AUSFÜHRUNGEN

Dissertation

F r a n z   S c h e l k l e

Jahr

1984

*Diss.  
München*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554007\\_0029](https://archive.org/details/IA41554007_0029)





Aus der Chirurgischen Klinik Innenstadt  
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. L. Schweiberer

RASTERELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN  
ZUR BELASTBARKEIT DES GELENKKNORPELS UNTER PAR-  
TIELLEM GELENKFLÄCHENERSATZ MIT SILIKONKAUSCHUK-  
PROTHESEN UNTERSCHIEDLICHER AUSFÜHRUNGEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten  
Medizin an der Ludwig Maximilians - Universität  
zu München

vorgelegt von

F r a n z   S c h e l k l e

aus

Denklingen

Jahr

1984



Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ch. Feldmeier  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. L. Schweiberer  
Dekan: Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.08.1984



meinen Eltern  
und  
meiner lieben Annette



## INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                                          | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A. <u>Einleitung</u>                                                                                                     | 1     |
| B. <u>Literaturübersicht</u>                                                                                             |       |
| I.    Klinische Aspekte der Arthrose                                                                                     |       |
| 1. Definition und klinische Abgrenzung der Arthrose                                                                      | 3     |
| 2. Klinische Symptomatik und Diagnostik der Arthrose                                                                     | 7     |
| II.   Anatomischer und mikrostruktureller Aufbau des Gelenkknorpels                                                      |       |
| 1. Stoffliche und gewebliche Zusammensetzung des Gelenkknorpels                                                          | 11    |
| 2. Schichtenaufbau des Gelenkknorpels                                                                                    | 14    |
| III.  Historischer Überblick über Gelenkknorpeloberflächenuntersuchungen                                                 | 18    |
| IV.   Die Rasterelektronenmikroskopie                                                                                    |       |
| 1. Historisches                                                                                                          | 20    |
| 2. Funktionsprinzip und technische Vorteile der Rasterelektronenmikroskopie auf dem Gebiet der Oberflächenuntersuchungen | 20    |
| V.    Historisches zur rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung von unveränderten Gelenkknorpeloberflächen           | 28    |
| VI.   Funktionelle Eigenschaften des Gelenkknorpels                                                                      |       |
| 1. Funktionelles Verhalten gegenüber Druck- und Scherkräften                                                             | 34    |
| 2. Reibungsverhalten des Gelenkknorpels bei Gelenkbewegung                                                               | 36    |

|       |                                                                                              |     |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| VII.  | Die Synovialflüssigkeit und Modelle zur Gelenkschmierung                                     |     |
| 1.    | Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit                                                      | 38  |
| 2.    | Schmiereigenschaften der Synovialflüssigkeit und Schmiermodelle                              | 41  |
| VIII. | Ernährung und Ernährungsstörungen des Gelenkknorpels                                         | 41  |
| IX.   | Stoffwechselaktivität, Gewebsumsatz und Regenerationsfähigkeit des Gelenkknorpels            | 52  |
| X.    | Induktion und Entwicklung einer Osteoarthrose                                                |     |
| 1.    | Aetiologie der Arthroseentstehung                                                            | 60  |
| 2.    | Pathomechanismen der Arthroseentstehung                                                      | 67  |
| 3.    | Pathogenese der klinisch manifesten Arthrose                                                 | 78  |
| XI.   | Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen anderer Autoren an arthrotischem Gelenkknorpel | 88  |
| C.    | <u>Material und Methode</u>                                                                  |     |
| I.    | Untersuchungsmaterial                                                                        | 95  |
| II.   | Methode                                                                                      |     |
| 1.    | Präparation                                                                                  | 97  |
| 2.    | Fixierung und Entwässerung                                                                   | 98  |
| 3.    | Trocknung                                                                                    |     |
| a)    | Critical-Point-Trocknung                                                                     | 98  |
| b)    | Gefriertrocknung                                                                             | 99  |
| c)    | Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung                                                  | 100 |

## D. Ergebnisse

|                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| I. Voruntersuchungen                                                                            | 103 |
| 1. Abhängigkeit der Morphologie der Gelenkknorpeloberfläche von der Konservierung des Präparats | 104 |
| 2. Einfluß des Spenderalters auf die Gelenkknorpelmorphologie                                   | 105 |
| 3. Morphologie der physiologischen Gelenkknorpeloberfläche                                      | 105 |
| 4. Morphologische Variation der Gelenkknorpeloberfläche in Abhängigkeit von Trocknungsverfahren | 117 |
| 5. Artefizielle Veränderungen der Gelenkknorpeloberfläche                                       | 120 |
| II. Ergebnisse der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen an Prothesenkontaktpräparaten | 123 |
| 1. Frühphase der Entwicklung arthrotischer Gelenkflächenveränderungen                           | 126 |
| 2. Übergangs- oder Intermediärphase, bzw. Grad II der Arthroseentstehung                        | 133 |
| 3. Makroskopische Auffälligkeiten der Gelenkknorpelpräparate nach Prothesenkontakt              | 150 |
| 4. Spätstadium der Arthrosis deformans                                                          | 153 |
| 5. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung der implantierten Silikonprothesen               | 163 |
| 6. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse                                                  | 166 |

|                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| E. <u>Diskussion</u>                                                                                                                        | 167 |
| I. Überblick über bisher angewandte Modelle zur experimentellen Arthroseinduktion                                                           | 170 |
| 1. Systematisch ausgelöste Gelenkveränderungen                                                                                              | 170 |
| 2. Arthroseinduktion durch intra-artikuläre Injektion unterschiedlicher Substanzen                                                          | 172 |
| 3. Experimentell gesetzte Gelenkflächenläsionen zur Untersuchung degenerativer und regenerativer Reaktion des Gelenkknorpels                | 173 |
| 4. Immobilisations- und Entlastungs-, bzw. Kompressionsmodelle bei der experimentellen Arthroseauslösung                                    | 175 |
| 5. Patellektomie- Patelladislokationsmodelle der experimentellen Arthroseauslösung                                                          | 188 |
| 6. Arthroseinduktionsmodelle mit experimenteller Gelenkinstabilität und Gelenkflächeninkongruenz infolge von Bandläsionen und Meniskektomie | 190 |
| II. Diskussion der eigenen Untersuchungsergebnisse                                                                                          | 197 |
| F. <u>Zusammenfassung</u>                                                                                                                   | 208 |
| <hr/>                                                                                                                                       |     |
| Literaturverzeichnis                                                                                                                        | 211 |
| Nachwort                                                                                                                                    | 229 |
| Lebenslauf                                                                                                                                  | 230 |

## A. EINLEITUNG

Jedem in Klinik oder Praxis tätigen Arzt wird nahezu täglich die Bedeutsamkeit degenerativer Gelenkveränderungen vor Augen geführt, zum einen aufgrund ihrer Häufigkeit vor allem unter der älteren Bevölkerung, aber auch wegen der Problematik einer adäquaten, für Arzt und Patient befriedigenden Therapie.

Angesichts der klinischen Tragweite der im Rahmen einer primären oder sekundären Arthrosis deformans auftretenden Gelenkveränderungen befaßt sich vorliegende Arbeit, ausgehend von der Physiologie und Biomechanik des intakten Gelenkes mit der Pathophysiologie des Gelenkknorpels und den Pathomechanismen, die zur Entstehung und Ausbildung degenerativer Gelenkveränderungen führen.

Die Arbeit demonstriert dabei unter Anwendung eines Arthroseinduktionsmodells mittels unterschiedlich geformten, einseitigen Gelenkflächenersatzes die Belastbarkeit des Gelenkknorpels und die Morphologie entsprechender degenerativer Gelenkflächenveränderungen unter funktionell ungünstigen Bedingungen.

Diese Untersuchungen wurden mit Hilfe eines Rasterelektronenmikroskops, ein für Oberflächenabbildungen hervorragend geeignetes Medium, durchgeführt.

Zur Untersuchung gelangte dabei eine Serie von 26 Kaninchenkniegelenken, an denen jeweils ein partieller einseitiger Gelenkflächenersatz mit Silikonkautschukprothesen unterschiedlicher Ausführung erfolgte. Neben der Gestaltung der Implantate variierte auch

der jeweilige postoperative Beanspruchungszeitraum bis zur Präparatentnahme.

Neben der Morphologie der experimentell induzierten Gelenkflächenveränderungen interessierte in diesem Zusammenhang auch die Verwendbarkeit des eingebrachten Prothesenmaterials für den therapeutischen Gelenkflächenersatz bei Optimierung der anatomisch-funktionellen Anpassung der Implantate an die jeweilige Gelenksituation.

Im Unterschied zur Vielzahl der bisher zu dieser Fragestellung durchgeführten Untersuchungen, bei denen jeweils ein für die Arthroseentwicklung bedeutender pathogenetischer Mechanismus im Mittelpunkt stand, wirkten bei unserem Versuchsmodell durch das Einbringen unterschiedlich gestalteter und auf vielfältige Weise arthroseinduzierender künstlicher Halbgelenke unterschiedliche Pathomechanismen in unterschiedlichen Kombinationen auf die artikulierende physiologische Gelenkfläche in unterschiedlichem Ausmaß schädigend ein.

Somit konnte die Vielschichtigkeit und die oft multifaktorielle Auslösung "natürlicher" degenerativer Gelenkveränderungen am tierexperimentellen Modell naturgetreu simuliert werden, und die Belastbarkeit des Gelenkknorpels unter unterschiedlichen Bedingungen untersucht werden.

## B. LITERATURÜBERSICHT

### I. KLINISCHE ASPEKTE DER GELENKARTHROSE

#### 1. Definition und klinische Abgrenzung der Arthrose

Die Arthrose oder auch Osteoarthrose oder Arthrosis deformans ist eine Gelenkerkrankung des rheumatischen Formenkreises. Pathologisch-anatomisch verstehen wir unter einer Arthrose eine vorwiegend statisch bedingte strukturelle Schädigung eines Gelenkes, die am hyalinen Gelenkknorpel ihren Anfang nimmt und im weiteren Verlauf auf den angrenzenden Knochen und die Gelenkkapsel übergreift. Im Gegensatz zur chronischen Polyarthrititis, die entzündlicher Genese ist und als ein systemisch ausgelöster Vorgang von der Synovialschleimhaut und einem auf und unter die Gelenkflächen vorwachsenden Pannusgewebe ausgeht, sind die vom Gelenkknorpel ausgehenden und zunächst auf ihn begrenzten Veränderungen bei der Arthrose degenerativer Art. Es handelt sich dabei also primär um einen gelenkinternen Vorgang (STOTZ 1976) ohne systemischen Bezug, insbesondere fehlen im allgemeinen im Gegensatz zur Arthritis im Blut die humoralen Zeichen der Entzündung. Dieser wesentliche Unterschied kann sekundär jedoch verschleiert werden, da nämlich auch bei fortgeschrittener Arthrose eine sekundäre entzündliche Reaktion der betroffenen Gelenkkapsel auftreten kann. Die degenerativ-arthrotischen Gelenkveränderungen wurden erst im Jahre 1913 von dem Internisten Friedrich von MÜLLER als eindeutig solche erkannt und gegenüber den entzündlichen rheumatischen Erkrankungen abgegrenzt. Heute zeichnen sich zunehmend

Bestrebungen ab, diese Trennung auch auf klinischem Gebiet deutlicher zu treffen.

Wir unterscheiden eine primäre und eine sekundäre Form der Arthrose. Beiden Formen liegt ein Mißverhältnis zwischen Belastung und Belastbarkeit, zwischen Funktion und Struktur des Gelenkknorpels zugrunde.

Bei der primären Form der Arthrose ist die Belastbarkeit aufgrund konstitutioneller Minderwertigkeit des Knorpelgewebes herabgesetzt, während bei der sekundären Form eine übermäßige funktionelle Belastung des Gelenkknorpels aufgrund von erkennbaren, auslösenden oder verschlimmernden Faktoren im Vordergrund steht. Derartige pathogenetische Artikulationsbedingungen infolge von Störungen der funktionell-geometrischen Einheit des Gelenkes, die zu Auslösung und Entwicklung einer Arthrose führen, wurden von HACKENBROCH vor annähernd 40 Jahren unter dem Begriff "Präarthrose" oder "präarthrotische Deformität" zusammengefaßt (HACKENBROCH 1943).

Die Aetiologie der Arthrose ist je nach Fall nicht immer eindeutig zu klären. Die arthroseauslösenden Mechanismen können dabei primär biomechanischer oder auch biochemischer Natur sein. In den meisten Fällen scheint jedoch ein multifaktorielles Geschehen zugrunde zu liegen.

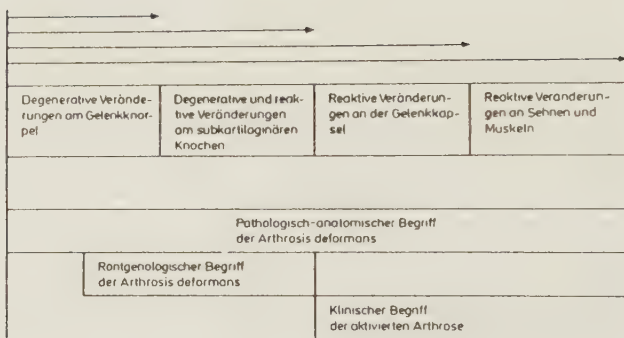
Wenn sich bei Vorliegen einer Arthrose keine Hinweise auf abnorme Beanspruchung oder entzündliche Vorgänge des Gelenkknorpels ergeben, dürfte es sich um eine primäre Form auf der pathogenetischen Grundla-

ge konstitutioneller, biochemisch-struktureller Minderwertigkeit der Gelenkanteile handeln.

Als mögliche Ursachen für die sekundäre Arthrose, die häufiger als die primäre Form auftritt, kommen im Sinne biomechanischer Arthroseauslösung unterschiedlichste präarthrotische Deformitäten als Vorgänge, die über kurz oder lang die Beschaffenheit und die funktionellen Eigenschaften des Gelenkknorpels in ungünstiger Weise verändern, in Frage. Die aetiologischen Faktoren werden an späterer Stelle ausführlich behandelt.

Die Latenz vom Auftreten einer präarthrotischen Deformität bis zur Ausbildung der manifesten Gelenkarthrose kann dabei von wenigen Wochen bis zu mehreren Jahrzehnten betragen.

Die Bedeutung der degenerativen Gelenkveränderungen für Praxis und Klinik wird deutlich, wenn man Zahlen über die Häufigkeit ihres Auftretens betrachtet. So läßt sich nach BELART bei 62% aller in einem Zeitraum von 6 Jahren an der Universitätsrheumaklinik Zürich untersuchten Patienten die Diagnose "degenerativer Rheumatismus" stellen. Darüber hinaus treten nach pathologischen Untersuchungen degenerative Gelenkveränderungen auch unter der Gesamtbevölkerung bereits vom 3. Lebensjahrzehnt an in zunehmendem Maße auf, wobei die Häufigkeit nach dem 40. Lebensjahr rasch zunimmt (STOTZ 1976). Bis zum 60. Lebensjahr soll nahezu die gesamte Population degenerative Veränderungen an den Gelenken aufweisen (Wagenhäuser 1969). Jedoch zeigt nur ein relativ ge-



Abgrenzungen und Beziehungen zwischen den unterschiedlichen fachspezifischen Begriffen der Arthrosis deformans

(aus: SANDRITTER, BENEKE:  
Allgemeine Pathologie,  
Schaffauer-Verlag, Stuttgart, 1981  
2. Auflage)

ringer Anteil davon klinische Manifestation und es können durchaus röntgenologische Hinweise auf degenerative Vorgänge im Gelenk vorliegen, ohne daß ein derartiges Altersgelenk die typische klinische Symptomatik der Arthrose zeigen muß. Die Erscheinungen der Arthrose gehen somit definitionsgemäß über den durchschnittlich am Gelenk ablaufenden Alterungsprozeß hinaus. Von einer klinisch manifesten Arthrose sprechen wir, wenn subjektiv stumme Gelenkveränderungen eine Aktivierung (OTTE 1971) erfahren oder eine Dekompensation des Gelenkgesamtstatus (WAGENHÄUSER) erfolgt. Voraussetzung für diesen Aktivierungsprozeß ist eine vorliegende Knorpelschädigung bei aufrechterhaltener Gelenkbeweglichkeit.

## 2. Klinische Symptomatik und Diagnostik der Arthrose

Das Gelenk mit klinisch manifester Arthrose weist eine Kapselschwellung - eventuell in Verbindung mit einem Gelenkerguß und weiteren Entzündungszeichen - auf. Was den Patienten die Arthrose subjektiv als Krankheit erleben läßt, ist zum einen die Schmerzhaftigkeit des betreffenden Gelenkes in Form von typischem Start-, Belastungs-, Ermüdungs- und Endphasenschmerz und im fortgeschrittenerem Stadium auch als Kapseldruckempfindlichkeit und als Ruheschmerz, wobei dieser Arthroseschmerz meist nach peripher fortgeleitet wird. Weiterhin kommt es im Krankheitsverlauf aufgrund

der Schmerzhaftigkeit des Gelenkes, aber auch infolge von Vorgängen an Weichteilen und am Knochen zu einer Funktionseinschränkung des betreffenden Gelenkes, die vom Patienten als hochgradig störend empfunden werden kann.

Diagnostisch sind neben einem fühl- und hörbaren Reiben und Knarren bei Gelenkbewegungen die röntgenologischen Befunde mit reaktivem randwärtigem, osteophytärem Knochenanbau im Gelenkbereich und dadurch bedingter Deformierung der Gelenkform, ferner mit exzentrischer Gelenkspaltverschmälerung infolge der Knorpelschädigung und des Knochenanbaus, sowie mit subchondraler Sklerosierung und Spongiosaverdichtung und Geröllzystenbildung von Bedeutung.

Die Röntgenbefunde allein erlauben jedoch keine zufriedenstellende Beurteilung des klinischen Krankheitsgeschehens, da vom Patienten bereits Beschwerden geäußert werden können, ohne daß sich speziell röntgenologische Anhaltspunkte für ein degenerativ-arthrotisches Geschehen am betreffenden Gelenk ergeben. Ebenso kann, wie erwähnt, bei Vorliegen röntgenologischer Zeichen jegliche Symptomatik fehlen.

Grundlage der Schmerzhaftigkeit der aktivierten Arthrose ist eine entzündliche Reaktion der Synovialschleimhaut auf im Rahmen der arthrotischen Gelenkknorpelzerstörung ins Gelenklumen freigesetzte Gewebsteile und Abbauprodukte. Im

Gegensatz zur systemisch ausgelösten Synovialitis der chronischen Polyarthrititis handelt es sich bei der aktivierten Arthrose also um eine lokal begrenzte, in ihrer Ursache definierte reaktive Entzündung (FASSBENDER 1980). Klinisch können in diesem Stadium jedoch Schwierigkeiten auftreten, eine aktive Arthrose zum Beispiel eines größeren Gelenkes von einer primär entzündlichen Monarthrititis abzugrenzen, da die Symptomatik weitgehend gleichartig sein kann und sich die beiden Krankheitsbilder auch überlagern und gegenseitig bedingen können (HELMSTÄDT 1980).

Wie erwähnt, ist die Aktivierung einer Arthrose und somit ihre Progredienz vom Ausmaß der mechanischen Beanspruchung abhängig, da ohne Gelenkbewegung kein Abrieb entsteht und ohne Abrieb die Irritationsfaktoren für die reaktive Synovitis fehlen (OTTE 1980).

Hinsichtlich der Lokalisation der Gelenkarthrose kann gesagt werden, daß es sich meist um einen isolierten Befall eines Gelenkes, beispielsweise in Form einer Coxarthrose oder Gonarthrose handelt. Lediglich sekundäre Arthrosen bei angeborenen Stoffwechselstörungen und primäre Arthrosen können mehr oder weniger generalisiert, so als primäre Fingerpolyarthrose mit derber Knotenbildung über den Streckseiten der Fingermittel- und -endgelenke, den sog. BOUCHARD- bzw. HEBERDEN-Knoten, mit oft symmetrischem Befall auftreten. Dabei kann dann wiederum bei aktivem Krankheitsbild die Abgrenzung gegenüber der chronischen Polyarthrititis schwie-

rig sein (HELMSTÄDT 1980).

In Abhängigkeit vom Ausmaß der jeweils vorliegenden strukturellen Schädigung und der weiterhin einwirkenden schädigenden Faktoren kann es entsprechende Verläufe der Arthrose mit längerer Latenz, mit Remissionen und nur langsamer Progredienz, aber auch Fälle mit akuter Dauersymptomatik und rascher Progredienz geben.

Dabei muß erwähnt werden, daß das jeweils erreichte Ausmaß der Gelenkknorpelschädigung aufgrund der unzureichenden Regenerationsmöglichkeit des Knorpelgewebes irreversibel und infolge der funktionellen Minderwertigkeit des geschädigten Gelenkknorpels bei aufrechterhaltener Gelenkbeweglichkeit chronisch progredient ist (GROH 1975). Es kann nur jeweils zu mehr oder weniger langen Remissionen der Symptomatik kommen, was auch das alleinige Ziel therapeutischer Bemühungen sein kann.

In Anbetracht der Vielfalt und des Variationsreichtums der im Rahmen eines arthrotischen Gelenkprozesses auftretenden Gelenkknorpel- und Knochenveränderungen wurden von uns diese morphologisch ausserordentlich eindrucksvollen Vorgänge der schrittweisen Knorpelzerstörung und Knochenerosion zum Gegenstand spezieller Untersuchungen gemacht.

Dabei ist es vielleicht an dieser Stelle angebracht, nach der strukturellen Beschaffenheit der unveränderten, physiologisch-normalen Gelenkknorpeloberfläche zu fragen und zunächst als Grundlage dafür auf den anatomisch-histologischen Aufbau des Gelenkknorpels einzugehen.

## II. ANATOMISCHER UND MIKROSTRUKTURELLER AUFBAU DES GELENKKNORPELS

### 1. Stoffliche und gewebliche Zusammensetzung des Gelenkknorpels

Gelenkknorpel weist entsprechend seiner funktionellen Aufgabe, die im Artikulationsbereich von zwei gelenkig miteinander verbundenen Knochen-teilen auftretenden Reibungs-, Druck- und Scherkräfte aufzunehmen, in Abhängigkeit von der jeweils verschieden stark ausgeprägten Beanspruchung in unterschiedlichen Gelenken und Gelenkflächenarealen variable Stärke auf. Dabei kann die Dicke dieser, die Artikulationsflächen überziehenden Knorpelschicht in großen menschlichen Gelenken 4 mm und mehr betragen (SIMON 1970).

Der hyaline Gelenkknorpel besteht, wie Knorpelgewebe allgemein, aus geformter und ungeformter Grundsubstanz und aus zellulären Gewebeelementen, den Chondrozyten. Dabei beträgt der Anteil des gesamten Zellvolumens am Knorpelgesamtvolumen nur etwa 0,01 bis 0,1%, weshalb der hyaline Knorpel auch als hypozelluläres Gewebe bezeichnet wird. Diese Bezeichnung "hyaliner Knorpel" rührt daher, daß dieser Knorpel durch die homogene Beschaffenheit der reichlich vorhandenen Grundsubstanz einen gläsern-bläulichen Aspekt aufweist. Beim älteren oder pathologisch veränderten Knorpel kann sich diese milchig-bläuliche Farbe zu einem mehr dichten weißlich-gelben Ton verändern.

Der hyaline Gelenkknorpel besteht zu etwa 75-78 % seines Feuchtgewichtes aus Wasser (LINN u. SOKOLOFF 1965), wobei dieses größtenteils extrazellulär in der amorphen Grundsubstanz gebunden ist. Diese enthält neben Wasser als wesentliche Bestandteile kompliziert aufgebaute Riesenmoleküle von Polysacchariden mit Proteinanteilen, sog. Proteoglykane oder saure Mucopolysaccharide, wie die Glycosaminoglykane Keratansulfat und vor allem auch 1,4- und 1,6-Chondroitinsulfat (KAPLAN und MEYER 1959), sowie auch in geringerem Maße Hyaluronsäure, die ansonsten einen wesentlichen Bestandteil der Synovialflüssigkeit bildet. Die quantitativen Anteile dieser Grundsubstanzbestandteile, die wesentlich für die physiochemischen und biomechanischen Eigenschaften des Gelenkknorpels verantwortlich sind, können dabei von Gelenk zu Gelenk in weitem Bereich schwanken (ROSENBERG u.a. 1965). Neben den Proteoglykanen, bei denen der Polysaccharidanteil überwiegt, finden wir in der Grundsubstanz auch vorwiegend aus Protein bestehende Glykoproteine mit Zuckerresten an den Proteinmolekülen, sowie Albumoid und Mineralien.

Neben dieser sogenannten amorphen Grundsubstanz, die jedoch auch eine gewisse Ultrastruktur besitzt, enthält die Knorpelgrundsubstanz als geformte Bestandteile kollagene Fasern von unterschiedlichem Kaliber. Diese Fasern bilden ein dreidimensionales, unterschiedlich orientiertes Maschenwerk aus, in welches die amorphe Grundsubstanz und die zellulären Gewebelemente eingelagert sind. Die kollagenen Fasern und Fibrillen werden im hyalinen Knorpel von

der ungeformten Grundsubstanz maskiert, das heißt, sie sind im histologischen Präparat nicht sichtbar. Jedoch kann mit Hilfe von enzymatischer Auf-dauung des Präparates mit Trypsin oder Hyaluronidase und mittels Polarisations-, Phasenkontrast- oder Elektronenmikroskopie die typische Morphologie der quergestreiften kollagenen Fasern mit Durchmessern von 30 - 150 nm nachgewiesen werden. Diese kollagenen Anteile der Grundsubstanz machen mehr als die Hälfte des Trockengewichtes von menschlichem Gelenkknorpel aus (ANDERSON u.a. 1964).

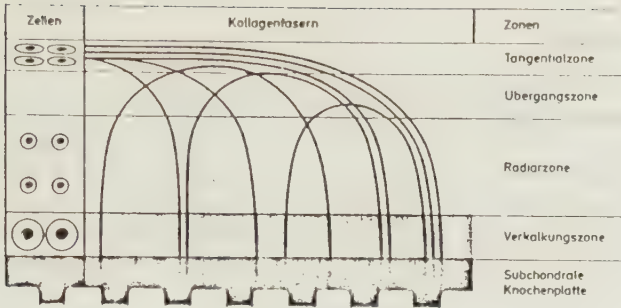
Die Chondrozyten sind als die zellulären Knorpelgewebselemente und die Produzenten und ständigen Erneuerer der Grundsubstanz gleichsam in ein in Zellnähe äußerst filigranes Maschenwerk von Fasern und Fibrillen eingebettet, wobei die feinen Fibrillen in direkter Umgebung der Zellen die für Kollagenfasern typische Querstreifung vermissen lassen (MEACHIM und ROY 1967). Die Chondrozyten zeigen in Abhängigkeit von der Lage innerhalb der Gelenkknorpelschicht Unterschiede in Größe, Form, Anzahl und Verteilung. Die Größe der Chondrozyten reicht dabei je nach Lokalisation von 10 - 20  $\mu\text{m}$  bei einer Dicke von 3 - 6  $\mu\text{m}$  (DAVIES u.a. 1962). In Gewebsschnitten, die senkrecht zur Gelenkfläche hergestellt wurden, fällt auf, daß die Knorpelzellen mit zunehmender Entfernung vom Gelenklumen größer und rundlicher werden und in ihrer zahlenmäßigen Dichte abnehmen. Diese Beobachtung und die Tatsache, daß die Kollagenfasern in ihrer Anordnung und in ihrem Verlauf

in einzelnen Knorpelschichten eine jeweils typische Orientierung erkennen lassen, veranlaßte BENNINGHOFF bereits 1925 und zahlreiche Untersucher nach ihm, eine Einteilung des gesamten knorpeligen Gelenkflächenüberzugs in vier, parallel zur Gelenkfläche verlaufende Zonen oder Schichten zu treffen.

## 2. SCHICHTENAUFBAU DES GELENKKNORPELS

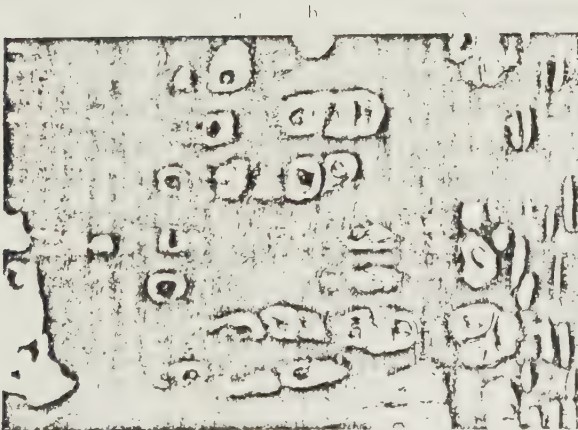
BENNINGHOFF unterschied dabei in eine oberflächliche, tangentielle Schicht, eine darunterliegende Übergangsschicht, eine radiäre Schicht und eine tiefe Schicht mit partiell verkalktem Knorpel, die direkt dem subchondralen Knochen aufliegt. Dabei machen die beiden mittleren Schichten etwa 80 - 90% der gesamten Gelenkknorpeldicke aus, wobei in kleineren Gelenken jedoch beträchtliche Abweichungen hinsichtlich der Dicke der einzelnen Schichten auftreten können (MEACHIM und STOCKWELL 1979). Eine ausführlichere Beschreibung des strukturellen Aufbaus der einzelnen Schichten des Gelenkknorpels geht auf COLLINS (1949) zurück.

In der oberflächlichen Zone oder Schicht 1 finden wir direkt an das Gelenklumen angrenzend ein dichtes Geflecht von kollagenen Fasern unterschiedlichen Kalibers, die tangential zur Oberfläche verlaufen, weshalb diese oberste Schicht auch als Tangentialschicht bezeichnet wird. In den Maschen dieses kollagenen Fasernetzes sind die in dieser Schicht nur spärlich vorhandene amorphe Grundsub-



Schemazeichnung zum Schichtenaufbau des Gelenkknorpels

(entnommen aus: SANDRITTER, BENEKE  
Allgemeine Pathologie  
Schattauer-Verlag  
2. Auflage, 1981



Histologisches Gelenkknorpelpräparat mit deutlichem Schichtenaufbau des Gewebes

stanz und die Chondrozyten eingebettet. Diese Knorpelzellen sind in dieser Schicht relativ zahlreich und von scheiben- bis spindelförmiger Gestalt und mit ihrem größten Durchmesser parallel zur Gelenkknorpeloberfläche ausgerichtet. Während der Entwicklungsphase abgelaufene Zellteilungen sind diese Chondrozyten oft paarweise angeordnet.

Bezüglich der Stärke der oberflächlichsten kollagenen Schicht, die als Lamina splendens bezeichnet wird und je nach funktioneller Beanspruchung im jeweiligen Gelenk und zudem in Abhängigkeit vom Alter des Individuums variabel ausgeprägt sein kann, finden wir in der Literatur Angaben zwischen 2  $\mu\text{m}$  bei BARNETT u.a. (1963) und 200 - 600  $\mu\text{m}$  bei WEISS u.a. (1968).

In der Übergangs- oder Intermediärschicht, die als Zone 2 unter der eben beschriebenen Zone 1 liegt, finden wir vergleichsweise vermehrt Zellen von mehr ovaler oder rundlicher und auch größerer Gestalt, die sich, weiter oberflächlich mehr einzeln liegend, mit zunehmender Tiefe mehr paar- oder gruppenweise anordnen. Typisch ist ferner ein Netzwerk von sich verzweigenden kollagenen Fasern, das im Gegensatz zur tangentialen Ausrichtung in der oberflächlichen Schicht eine mehr schräg zur Gelenkknorpeloberfläche gerichtete Orientierung aufweist und zudem weitmaschiger ist und somit neben den größeren Chondrozyten dieser Schicht eine größere Men-

ge von amorpher Grundsubstanz einlagern kann. Die kollagenen Fasersysteme selbst weisen dabei unterschiedlichstes Kaliber mit Schwankungen des Durchmessers von 30 bis zu 5000 nm auf.

In der nach unten angrenzenden Zone oder Schicht 3 oder auch radialen Schicht des hyalinen Gelenkknorpels finden wir Gruppen von im Vergleich zu den oberflächlicheren Schichten deutlich größeren, abgerundeten Chondrozyten, die sich ähnlich dem Säulenknorpel bei der enchondralen Ossifikation oft gruppenweise in senkrecht zur Knorpeloberfläche ausgerichteten Säulen anordnen. Die kollagenen Fasern weisen in dieser Schicht ebenfalls einen radiären Verlauf auf.

Des weiteren kann eine 4. tiefe Zone oder Schicht abgegrenzt werden, die Kalkeinlagerungen und wiederum kleinere zelluläre Elemente aufweist. Diese verkalkte Schicht ist gegenüber der darüberliegenden Schicht durch eine, im Hämalaun-Eosin-Präparat blau angefärbte, gerade oder leicht wellige Linie, der sogenannten "Tidemark" abgegrenzt (FAWNS und LANDELLS 1953). Die Grenze zur darunterliegenden Knochenschicht dagegen ist deutlich unregelmäßiger und durch Zapfen- und Wellenbildungen gekennzeichnet, die auf die Funktion dieser Schicht hinweisen, nämlich den Gelenkknorpel mit dem darunterliegenden Knochengewebe zu verbinden und gegen Scherkräfte zu sichern.

Im Anschluß an diese kurzen Ausführungen über den Aufbau des Gelenkknorpelgewebes folgt nun ein Überblick über bisher zum Thema "Oberfläche des Gelenkknorpels" durchgeführte Untersuchungen.

### III. HISTORISCHER ÜBERBLICK ÜBER GELENKKNORPELOBER- FLÄCHENUNTERSUCHUNGEN

---

Interessant an den bisher über die Beschaffenheit der Gelenkknorpeloberfläche durchgeführten Untersuchungen ist, daß sie bis zum Ende der 60er Jahre unseres Jahrhunderts insofern keine wesentlichen neuen Ergebnisse erbrachten, als sie nahezu ausnahmslos in der bereits lange bekannten Erkenntnis übereinstimmten, daß Gelenkknorpel eine relativ glatte Oberfläche aufweise.

Die ersten aufgezeichneten Untersuchungen von Gelenkknorpeloberflächen stammen von HUNTER und reichen bis ins Jahr 1742 zurück. Die mit Hilfe einer Lupe gemachte Beobachtung HUNTERS, daß die Gelenknorpeloberfläche ausgesprochen glatt sei, bildete den Ausgangspunkt für weitere Forscher, die sich ab etwa 1820 mit einer neuen Art von zusammengesetzten Mikroskopen in größerer Zahl mit derselben Frage beschäftigten und im wesentlichen auch zu denselben Ergebnissen wie HUNTER kamen.

Als einzige Autoren des vergangenen Jahrhunderts haben HAMMAR und WEICHSELBAUM die Behauptung aufgestellt, daß die Gelenkfläche niemals glatt sei und des weiteren ein sehr unterschiedliches Aussehen aufweisen könne. Ansonsten stimmen die weiteren Veröffentlichungen in der wesentlichen Erkenntnis darin überein, daß, wie es DAVIS noch 1969 formulierte, die Gelenknorpeloberfläche auffallend glatt sei. In den zeichnerischen und photo-

graphischen Unterlagen dieser Autoren lassen sich die heute bekannten Oberflächenstrukturen des Gelenkknorpels zwar zum Teil nachweisen, sie wurden jedoch meist nicht näher beschrieben.

Zu den wichtigeren Untersuchungen gehören die von ELLIOT (1936), von CAMERON und ROBERTSON (1958) an Knorpel von Neugeborenen, von DAVIES u.a. (1962) an Kaninchengelenkknorpel, sowie von MEACHIM u.a. (1969), die wie DAVIES u.a. schon 1962 leichte Unregelmäßigkeiten an Kaninchengelenkknorpel feststellten, den Gelenkknorpel jedoch insgesamt als glatt beschrieben.

Als Erklärung dafür, daß ganze Generationen von Forschern nicht in der Lage waren, die heute bekannten Gelenkknorpeloberflächenstrukturen zu erkennen, muß angeführt werden, daß diesen Untersuchern die heute verfügbaren technischen Mittel für Oberflächenuntersuchungen fehlten. Abgesehen davon war es von der funktionellen Aufgabe des Gelenkknorpels her gesehen naheliegend, anzunehmen, daß der Gelenkknorpel zur Herabsetzung der Reibung bei der Artikulation eine glatte Oberfläche aufweisen müsse, so daß diesbezüglich Zweifel erst gar nicht aufkamen.

Erst mit der kommerziellen Verfügbarkeit rasterelektronenmikroskopischer Anlagen als Methode für Oberflächenuntersuchungen seit Mitte der 60er Jahre war die Grundlage für neue Ansätze zur Erforschung der Beschaffenheit von Gelenkknorpeloberflächen gegeben.

#### IV. DIE RASTERELEKTRONENMIKROSKOPIE

##### 1. Historisches:

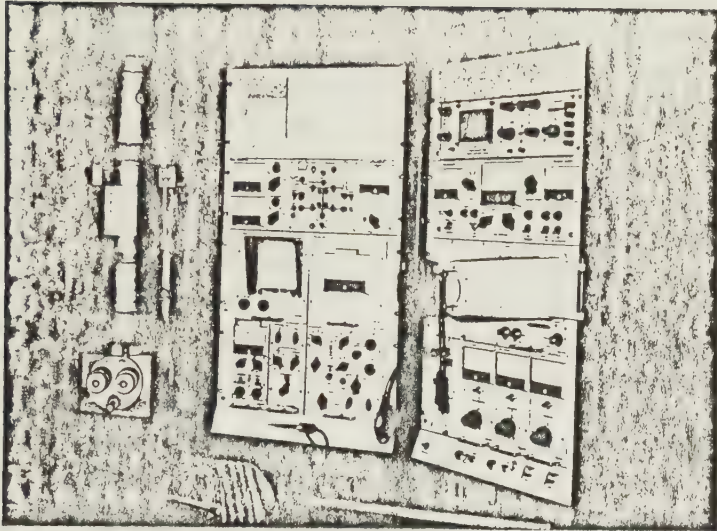
Mit der kommerziellen Einführung des Rasterelektronenmikroskops Mitte der 60er Jahre war ein nahezu ideales Instrument für Oberflächenuntersuchungen verfügbar geworden. Auch für die genauere Erforschung der morphologischen Struktur von Gelenkknorpeloberflächen ergaben sich dadurch neue Ansatzpunkte.

Ausgehend von der technischen Basis des Elektronenmikroskops wurde bereits in den 30er Jahren von MAX KNOLL (1936) und MAX VON ARDENNE (1938) das erste Rasterelektronenmikroskop mit punktwiser Objekt-abtastung in seinem Grundkonzept entwickelt. Die Weiterentwicklung dieser technischen Grundidee zu einem reifen, funktionstüchtigen Gerät, wie es uns heute zur Verfügung steht, war jedoch erst wesentlich später durch Fortschritte auf dem Gebiet der Elektronik und der Fernsehtechnik möglich und wurde ab 1948 vornehmlich durch OATLEY und Mitarbeiter durchgeführt (PFEFFERKORN und BLASCHKE 1967).

Seit der Einführung im Jahre 1965 findet diese neuartige technische Methode der Oberflächenuntersuchung vielfältige Anwendung auf den unterschiedlichsten naturwissenschaftlichen und technischen Gebieten.

##### 2. Funktionsprinzip und technische Vorteile der REM auf dem Gebiet der Oberflächenuntersuchungen:

Bei der Rasterelektronenmikroskopie wird das in einem Hochvakuum von  $1 - 3 \times 10^{-5}$  Torr befindliche



Rasterelektronenmikroskopische Anlage vom Typ Cambridge-Stereoscan Mark II A:  
Links im Bild Elektronenkanone mit Präparat-  
kammer, rechts daneben in den beiden schrankför-  
migen Geräteteilen die Rasterelektronik mit Re-  
gelungs- und Kontrollelementen sowie dem Bild-  
schirm und der Kameravorrichtung

Präparat von einem durch elektromagnetische Linsen auf 500 bis 100 Å Durchmesser fokussierten Elektronenstrahl bei einer Spannung von 5 - 10 KV nach Art der Entstehung eines Fernsehbildes zeilenförmig abgetastet. Die auf das Untersuchungsmaterial treffenden Elektronen werden teilweise absorbiert, teilweise zurückgestreut und erzeugen zudem die für die Bildentstehung wichtige Sekundärelektronenstrahlung. Daneben entstehen auch Röntgenstrahlen und Licht verschiedener Wellenlänge. Die sekundär an der Präparatoberfläche entstehende Elektronenstrahlung wird durch einen in Objektellernähe angeordneten Elektronenkollektor aufgefangen, der diese Sekundärelektronenstrahlung in Lichtimpulse umwandelt. Diese Lichtimpulse werden über die Photokathode eines Signalverstärkers zu Spannungsimpulsen transformiert, welche letztlich die Helligkeit der optischen Abbildung auf dem fluoreszierenden Schirm der Kathodenstrahlröhre bestimmen. Dabei erfolgt die plastische Darstellung des Untersuchungsobjekts auf dem Bildschirm synchron zur Abtastung durch den Elektronenstrahl in der Objektkammer (PFEFFERKORN und BLASCHKE 1967). Über eine an einem weiteren Schirm angebrachte Kamera kann der jeweils eingestellte Präparatausschnitt photographisch festgehalten werden. Bei neueren Geräteausführungen ist zudem eine vielfältige Weiterverarbeitung des Signals über angeschlossene Abbildungs-, Speicher-, Druck- und Computerzusatzgeräte möglich.

Neben dieser Möglichkeit der weiteren Ergebnisauswertung beruht ein wesentlicher technischer Vorteil

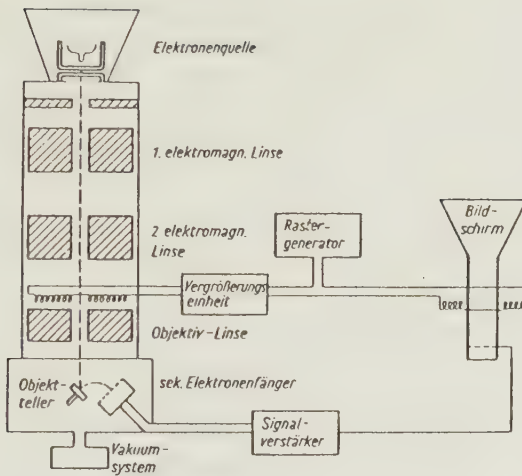


Abb. 1. Prinzipbild des Rasterelektronenmikroskops

Schemazeichnung zu Aufbau und Funktionsweise  
des Rasterelektronenmikroskops.

(Entnommen: Festkörperoberflächenuntersuchungen  
mit Hilfe des Rasterelektronenmikroskops  
= J. Ohnesorge = )

der Rasterelektronenmikroskopie auf dem Gebiet der Oberflächenabbildung gegenüber anderen Untersuchungstechniken auf dem einzigartigen, gegenüber der Lichtmikroskopie etwa um den Faktor 10 höheren Auflösungsvermögen von 20 bis zu 10 nm bei einem möglichen Vergrößerungsbereich von 20 : 1 bis 50 000 : 1. Die maximal mögliche Vergrößerung liegt dabei etwa zwei Zehnerpotenzen über der sinnvollen Maximalvergrößerung des Lichtmikroskops.

Von besonderer Bedeutung für die Abbildung der oft ausgeprägt dreidimensionalen, reliefartig in der Tiefe gestaffelten Oberflächenstruktur biologischer Untersuchungsobjekte ist die außergewöhnliche Tiefenschärfe der rasterelektronenmikroskopischen Abbildungstechnik, die um 3 Zehnerpotenzen größer ist als die bei der Lichtmikroskopie verfügbare (COTTA und PUHL 1970). Dadurch wird eine plastische Darstellung von Objekten mit gewölbter Oberfläche und von Oberflächen mit größeren Niveauunterschieden im Vergleich zum Lichtmikroskop, dessen geringer Tiefenschärfebereich diesbezüglich den limitierenden Faktor darstellte, erst möglich.

Darüber hinaus kann durch gleichzeitige Betrachtung zweier Aufnahmen, die vor und nach Kippung der Objektbühne um einen definierten Winkel entstanden sind, durch eine Spezialbrille ein weitgehend naturgetreuer dreidimensionaler Eindruck der untersuchten Oberflächenstruktur erreicht werden. Auf diese Weise kann auch eine Einschätzung der Größenordnungen der jeweils betrachteten Reliefstrukturen erfolgen (OHNSORGE).

Neben diesen außergewöhnlichen Abbildungseigenschaften gewährt das Rasterelektronenmikroskop ferner den wesentlichen untersuchungstechnischen Vorteil, dank der Größe der Objektbühne und -kammer, Präparate bis zu einem Durchmesser von 12 mm zu untersuchen. Dabei kann die Objektbühne, abgesehen von seitlichen Hin- und Her- und von Vor- und Zurückbewegungen, sowohl gedreht wie auch geneigt werden, so daß eine Betrachtung des Präparates von allen Seiten und bei jedem beliebigen Neigungswinkel möglich ist. Eine bestimmte Bühneneinstellung und Objektstellung kann dabei mit Hilfe der Gradeinteilung an den Dreh- und Kippvorrichtungen je nach Notwendigkeit verändert und anschließend in gleicher Weise wiederhergestellt werden.

Auch die für die Rasterelektronenmikroskopie notwendige Probenvorbereitung erfordert nur einen vergleichsweise geringen Aufwand. Die auf medizinischem Gebiet vorwiegend anfallenden organischen nichtleitenden Präparate müssen nach entsprechender Fixierung, Entwässerung und Trocknung durch Aufbringen einer wenige 100 Å dicken Schicht von Kohlenstoff, Aluminium oder Gold auf die Oberfläche leitfähig gemacht werden, um bei der anschließenden Untersuchung Aufladungen durch den Elektronenstrahl zu vermeiden.

Seit der Einführung der Rasterelektronenmikroskopie ergaben sich also dank der wesentlichen abbildungs- und untersuchungstechnischen Vorteile

dieser Methode gegenüber den bisher angewandten auf dem Gebiet der Oberflächenuntersuchungen erweiterte und verbesserte Möglichkeiten, eine naturgetreue Darstellung zu erreichen und zu neuartigen Erkenntnissen zu gelangen.

Bisher konnte die feinstrukturelle Beschaffenheit der Gelenkknorpeloberflächen lediglich mit den unterschiedlichen lichtmikroskopischen Methoden, sowie mit transmissionselektronenmikroskopischer Betrachtung von Oberflächenabdrücken auf Kunststoff-Folien und mit Hilfe der Auflichtmikroskopie untersucht werden.

Dabei ist zu den einzelnen Techniken anzumerken, daß zum Beispiel die bei der Lichtmikroskopie durch das mosaikartige Zusammensetzen von Sagittalserienschnitten erreichte Oberflächenrekonstruktion nicht zu exakten Ergebnissen hinsichtlich der Beschaffenheit der unversehrten Gelenkknorpeloberfläche beispielsweise führen kann. Der Nachteil der vorher angeführten Replica-Methode, bei der Kunststofffolienabzüge der Oberfläche betrachtet werden, besteht darin, daß einfach sehr zarte Strukturen beim Anfertigen des Abdrucks an die Oberfläche angepreßt werden und somit nicht oder nicht naturgetreu dargestellt werden. Außerdem folgt der Abdruckfilm in entsprechender Weise nicht allen engen und tieferen Einsenkungen der Oberfläche.

Bei der Auflichtmikroskopie ist zu bemängeln, daß

bei der Betrachtung biologischer Strukturen mit ihren zum Teil erheblichen Niveauunterschieden im Präparat durch die geringe Tiefenschärfe allein von der Methode her enge Grenzen gesetzt sind (COTTA und PUHL 1970).

Der heutige Einsatzbereich der Rasterelektronenmikroskopie ist äußerst breitgefächert und umfaßt neben speziell medizinischen anatomisch-pathologischen Untersuchungen auch allgemein technische und naturwissenschaftliche Fragestellungen, wie zum Beispiel aus Bereichen der Geologie und Mineralogie und der Elektrotechnik.

V. HISTORISCHES ZUR RASTERELEKTRONENMIKROSKOPISCHEN  
UNTERSUCHUNG VON UNVERÄNDERTEN GELENKKNORPELOBER-  
FLÄCHEN

---

Nach Einführung der Rasterelektronenmikroskopie begannen etwa ab 1968 unterschiedliche Forschergruppen die Vorteile der neuen Methode auch speziell für Untersuchungen über die Beschaffenheit der Gelenkknorpeloberfläche zu nutzen.

MC CALL hat in einer Arbeit von 1968 die ersten rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen von Gelenkknorpel veröffentlicht. Er hat dabei in der Gelenkknorpeloberfläche eines Neugeborenen Zellabdrücke beobachtet, die von einem feinen fibrillären Netzwerk überzogen waren. An Präparaten von Erwachsenen hat er mehr parallelverlaufende lineare Niveauunterschiede beschrieben.

Von WALKER und Mitarbeitern wurden in den Jahren 1968 und 1969 erste exakte Messungen der Konturen von tiefgefrorenen Gelenkknorpelpräparaten veröffentlicht. Ferner stellten sie ebenfalls wie MC CALL lineare Oberflächenstrukturen fest.

In der Folge wurden von INOUE und Mitarbeitern (1969), ebenfalls 1969 von GARDNER und WOODWARD an Femorkopf- und Kniegelenksknorpel von Meerschweinchen und von WALKER und anderen, sowie 1970 von CLARKE an menschlichen Knorpelpräparaten zellbezogene Einsenkungen der Gelenkknorpeloberfläche und zum Teil auch bis etwa 400  $\mu$ m grosse hügelartige Vorwölbungen beschrieben. Damit wur-

de nun endgültig die bis dahin mehr oder weniger uneingeschränkt gültige Ansicht von HUNTER aus dem Jahre 1742 widerlegt, daß der Gelenkknorpel eine glatte Oberfläche aufweise.

#### Einteilung der Oberflächenstrukturen des Gelenkknorpels

Eine von GARDNER und MC GILLIVRAY erstellte Klassifizierung dieser neuen Beobachtungen teilt diese Oberflächenstrukturen des Gelenkknorpels nach ihrer Größe und Form in Primär-, Sekundär- und Tertiärstruktur ein.

Unter Primärstruktur verstehen wir dabei gröbere, anatomisch bestimmte Konturen der Gelenkfläche. Die als Sekundärstruktur bezeichneten flach-welligen, über die ganze Gelenkfläche verteilten Einsenkungen und Vorwölbungen liegen in einer Größenordnung von etwa 100 bis 500  $\mu$ m. Während nach WALKER und CLARKE die strukturelle Grundlage dieser Erscheinungen in einer mehr oder weniger starken Ausrichtung und lokalen Konzentrierung von bindegewebigen Gewebsanteilen zu sehen sein soll, werden sie von GARDNER und MCGILLIVRAY (1971) und von PUHL (1974) in Beziehung zur Lokalisation von Blutgefäßen während der Wachstumsphase gesetzt. Da nach PUHLs Angaben die Sekundärstruktur im Gelenkknorpel von Neugeborenen besonders deutlich ausgeprägt ist und angeblich mit zunehmendem Alter schwächer in Erscheinung tritt, soll die während der Entwicklung in Gefäßnähe stärkere Grundsubstanz- und Zellvermehrung für diese Vorwölbungen der Oberfläche verantwortlich sein.

Den eben beschriebenen Sekundärstrukturen sind runde bis ovale Einsenkungen, bzw. Vorwölbungen aufgelagert. Bezüglich der Größe dieser Strukturen finden wir je nach Autor Angaben von 10 - 30  $\mu\text{m}$  (PUHL 1974) bis zu 20 - 45  $\mu\text{m}$  bei LONGMORE und GARDNER (1975), die auch durch stereomikroskopische Untersuchungen gewonnene Werte von 0,9 bis maximal 15  $\mu\text{m}$  für die Tiefe, bzw. Prominenz dieser Tertiärstrukturen angeben. In einer von CLARKE 1971 verfaßten Arbeit finden wir als Angabe über die Häufigkeit dieser Strukturen einen Durchschnittswert von  $430/\text{mm}^2$  für rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen.

Die Frage, wie diese tertiären Strukturen der Gelenkknorpeloberfläche zustande kommen, darf wohl mit der heute weitgehend anerkannten Erklärung beantwortet werden, daß oberflächlich liegende Chondrocyten, bzw. deren Lakunen diese Vorwölbungen und Einsenkungen hervorrufen. Die Tatsache, daß diese Strukturen oft paarweise in Form einer liegenden 8, wie auch die Chondrocyten im Knorpelgewebe bevorzugt vorgefunden werden, imponieren, sowie die Beobachtung, daß in Gelenkknorpelsagittalschnitten abgeflachte Chondrocyten vergleichbarer Größe dicht unter der Oberfläche liegen können, darf als Beleg für diese Deutung der tertiären Oberflächenstrukturen angesehen werden. Diese dichtgelagerten Tertiärstrukturen geben der Gelenkknorpeloberfläche bei der Betrachtung mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie das Aussehen eines geklopften Stück Kupferblechs oder der Ober-

fläche eines Golfballes.

Diese Tertiärstrukturen werden von PUHL in einer Arbeit von 1974 noch weiter in Tertiärstrukturen vom Typ I, II, III unterteilt. Unter der Tertiärstruktur vom Typ I versteht er dabei eindeutige Vorwölbungen der Gelenkfläche zum Gelenkraum hin. Der Typ II beschreibt Vorwölbungen entsprechender Art, die jedoch insgesamt wie in die Gelenkknorpeloberfläche eingesunken erscheinen, so daß der Eindruck von Wall und Graben, In deren Zentrum die flache Erhabenheit liegt, entsteht. Als Tertiärstruktur vom Typ III bezeichnet er deutlich begrenzte flache Einsenkungen der Gelenkknorpeloberfläche entsprechender Größe.

In dieser Arbeit macht PUHL darüberhinaus Angaben, daß das Auftreten dieser unterschiedlichen Typen der Tertiärstruktur vom jeweiligen Gelenk und seiner hauptsächlich Beanspruchungsform, sowie von der untersuchten Spezies und vom Alter abhängen kann. Dabei soll die tertiäre Oberflächenstrukturierung des Gelenkknorpels insgesamt beim Neugeborenen und beim Kind stärker ausgeprägt als beim Erwachsenen sein und bei diesem wiederum an weniger belasteten Gelenken und Gelenkarealen deutlicher hervortreten. Diese Beobachtungen werden mit der in Abhängigkeit von der jeweiligen funktionellen Beanspruchung unterschiedlich dicken Kollagenfaserdeckschicht über den oberflächlichen Chondrocyten in Zusammenhang gebracht.

1973 wurde von GARDNER und Mitarbeitern eine zusätzlich zu den bisher beschriebenen Oberflächenstrukturklassen auftretende Quartärstruktur der Gelenkknorpeloberfläche in Form von Furchen und Falten von 130 bis 275 nm Tiefe und 1 - 4  $\mu\text{m}$  Breite beschrieben. Diese Quartärstruktur findet sich vornehmlich im Bereich zwischen den tertiären Mulden und Vorwölbungen und soll vor allem in fortgeschrittenerem Alter zu beobachten sein, was darauf hinweisen könnte, daß es sich dabei bereits um beginnende degenerative Veränderungen der Gelenkknorpeloberfläche handelt.

Mit der Beschreibung von hauptsächlich im Randbereich von Gelenkflächenpräparaten beobachteten linearen Falten und Rillen, die eine Länge von einigen 100  $\mu\text{m}$  und eine Breite von 0,1 bis 90  $\mu\text{m}$  bei oft paralleler Ausrichtung mit häufigem Konvergieren und Divergieren einzelner Anteile aufweisen, stoßen wir auf die Frage, ob es sich bei den beschriebenen Strukturen insgesamt um tatsächlich auch in vivo vorhandene Merkmale der Gelenkknorpeloberfläche oder lediglich um Präparations- oder Aufbereitungsartefakte handelt. Während die Tertiärstrukturen weitgehend als morphologisches Äquivalent oberflächlich liegender Chondrocyten akzeptiert sind und lediglich die quantitative Bedeutung von Schrumpfungsvorgängen bei der Präparataufbereitung bezüglich ihres Ausprägungsgrades diskutiert werden könnte, stehen sich hinsichtlich der Beurteilung der zuletzt beschriebenen Falten-

bildungen zwei konträre Ansichten gegenüber. Der Gruppe von Autoren, die diese Gebilde als mechanische oder schrumpfungsbedingte Artefakte einstufen, steht eine Reihe von Untersuchern gegenüber, die diese Faltenbildungen und weiteren Strukturen als physiologische Merkmale der Gelenkknorpeloberfläche betrachten.

Als Begründung dafür führen sie Untersuchungsergebnisse an (GARDNER und MC GILLIVRAY 1971), (GARDNER und WOODWARD 1969), (CLARKE 1970), (PUHL 1974), denen zufolge unterschiedlich aufbereitete Gelenkknorpelpräparate unterschiedlicher Herkunft bei Untersuchungen unterschiedlicher Art und Technik, darunter auch in vivo-Betrachtungen von Gelenkknorpeloberflächen, die beschriebenen Strukturen aufweisen.

Daraus wurde der Schluß gezogen, daß die beobachteten Strukturen reale Befunde darstellen müssen und durch die für die Rasterelektronenmikroskopie notwendige Aufbereitung der Präparate wenn, dann nur relativ geringgradige Veränderungen erfahren.

## VI. FUNKTIONELLE EIGENSCHAFTEN DES GELENKKNORPELS

Im Anschluß an die Ausführungen über den mikrostrukturellen Aufbau des Gelenkknorpels und die Besonderheiten seiner Oberflächenbeschaffenheit, stellt sich nun die Frage, ob und wie die funktionellen Eigenschaften des Gelenkknorpels mit seinen strukturellen Merkmalen zusammenhängen.

### 1. Funktionelles Verhalten gegenüber Druck- und Scherkräften

So muß beispielsweise der Kollagenfaserverlauf im Gelenkknorpel hinsichtlich der an ihn gestellten mechanischen Anforderungen als Druck- und Scherkraftaufnehmer als äußerst funktionell angesehen werden. Der bogenförmige Faserverlauf mit tangential zur Gelenkfläche gerichteter Anordnung in der oberflächlichen Schicht und Befestigung der radiär einstrahlenden Faserenden in der verkalkten Knorpelbasisschicht verhindert wirkungsvoll das Abgleiten der Gelenkknorpelschicht bei Scherbewegungen, sowie stärkere oberflächliche Alteration durch Reibungskräfte.

Der schräge, beziehungsweise radiäre Faserverlauf in den Zonen 2 und 3 mit den in dem dichten dreidimensionalen Fasermaschenwerk fixierten prallen Knorpelzellen und den ebenfalls darin eingeschlossenen Grundsubstanzmassen, die große Wassermengen binden, ermöglichen es dem Gelenkknorpel mit Hilfe dieser druckelastischen Polsterele-

mente als idealer Druckaufnehmer zu wirken. Die Druck- und Scherbelastungen wandeln sich durch die Faserstruktur des Gelenkknorpels in hydrostatischen, allseits auf die Chondrone einwirkenden Druck um (ROHEN 1977). Dabei ist der Gelenkknorpel, obwohl unbelastet aufgrund des osmotischen Druckes von praller und relativ fester Konsistenz, unter Druckbelastung durchaus verformbar. Dadurch ist er in der Lage, einwirkende statische oder dynamische Belastungen zu verringern und somit die knöchernen Skelettanteile zu schonen. Durch diese Verformbarkeit wird zudem die verbleibende Belastung des betreffenden Gelenkes und des Gelenkknorpels selbst herabgesetzt, da infolge der Verformung des Gelenkknorpels unter Belastung eine Verbesserung der Kongruenz der Gelenkflächen und eine gleichmäßigere Verteilung der Druckkräfte auf eine größere Fläche erreicht wird.

Diese plastische Verformung des Gelenkknorpels ist bei kurzzeitigen Belastungen schnell reversibel und kommt durch eine gewisse ausweichende Verlagerung der kollagenen Faserstrukturen und einen begrenzten Fluß der gelartigen Grundsubstanz zustande. Bei längerdauernder, ausreichend großer Belastung kommt es durch Wasserabgabe zu einer entsprechend echten Volumenabnahme des Gelenkknorpels, die nach Entlastung erst nach längerer Zeit wieder vollständig ausgeglichen wird (WEIGHTMAN und KEMPSON 1979).

Die Gelenkknorpel elastizität ist dabei jedoch keine feste Größe, sondern variiert von Gelenk zu Gelenk und auch innerhalb einer Gelenkfläche mit der Knorpelschichtdicke und seinem strukturellen Aufbau, also mit Unterschieden in den volumenmäßigen Anteilen und der Anordnung der einzelnen Bauelemente, wie zum Beispiel Dichte und Orientierung der kollagenen Fasern im betreffenden Gelenkknorpelbezirk (KRAKOVITS 1968). Ferner finden wir neben interindividuellen Unterschieden der Elastizität vergleichbarer Knorpelproben gleichaltriger Individuen eine altersabhängige Elastizitätsabnahme des Gelenkknorpels (SOKOLOFF 1966), die mit Änderungen der kollagenen Fasertextur und der Zellanordnungen (CAMASSO 1962) und wahrscheinlich auch der Grundsubstanz hinsichtlich Konzentration, Verteilung und Zusammensetzung einherzugehen scheint.

## 2. Reibungsverhalten des Gelenkknorpels bei Gelenkbewegung

Neben der Aufnahme dieser belastungsbedingten Druck- und Scherkräfte muß der Gelenkknorpel im Gelenk jedoch noch eine weitere wesentliche Funktion erfüllen, nämlich die relative Beweglichkeit der Gelenkpartner gegeneinander unter mehr oder minder starker Belastung zu ermöglichen. Stellt man sich nun die Frage, welche Besonderheiten dem Gelenkknorpel helfen, diese, zum Beispiel beim berufstätigen Großstadtmenschen, der

täglich rund 20 000 Schritte tut (GROH 1975), derart oft auftretenden Reibungsvorgänge unter Minimierung der Reibungskräfte und der Gewebsalteration ablaufen zu lassen, so stößt man auf die Synovialflüssigkeit im Gelenklumen als dem wesentlichen Medium für eine derart schonende Gelenkbeweglichkeit. Für einen derart effektiven Schmiermechanismus sind jedoch auch sicherlich bestimmte, bereits erwähnte, strukturelle und funktionelle Eigenheiten des Gelenkknorpels selbst, wie die makroskopisch betrachtet glatte Oberfläche und deren später noch näher zu beschreibende reliefartige Mikrostrukturierung in Form von hügelartigen Vorwölbungen und muldenförmigen Einsenkungen unterschiedlicher Größenordnung von Bedeutung.

## VII. DIE SYNOVIALFLÜSSIGKEIT UND MODELLE ZUR GELENK-SCHMIERUNG

---

### 1. Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit

Die Synovialflüssigkeit wird von der inneren Schicht der Gelenkkapsel, der gefäßreichen Membrana synovialis, gebildet und über endothel-ähnliche, aus Bindegewebe hervorgegangene Zellen in das Gelenklumen abgeben (LEONHARDT 1974). Die Synovia entspricht in ihrer Zusammensetzung im wesentlichen dem Blutplasma, enthält jedoch zusätzlich spezielle, mit Proteinen verbundene, saure Mucopolysaccharide oder Proteoglykane, von denen in der Synovialflüssigkeit der Hyaluronsäure die größte Bedeutung zukommt. Diese Proteoglykane können ein Molekulargewicht von bis zu  $12 \times 10^6$  aufweisen (SWANN 1978) und bedingen die visköse Beschaffenheit der Synovialflüssigkeit.

### 2. Schmiereigenschaften der Synovialflüssigkeit und Schmiermodelle

Für die Schmiereigenschaften der Gelenkflüssigkeit dürfte die Hyaluronsäure jedoch nach Untersuchungen von SWANN (1974) nicht die entscheidende Rolle spielen. Nach neueren Erkenntnissen (SWANN 1977) sind im wesentlichen in der Synovialflüssigkeit enthaltene Glykoproteinanteile wie das sogenannte LPG-1, das LPG 2 und ein  $\gamma$ -Globulinähnliches Protein für die Funktion der Synovia als Schmiermittel im Gelenkkontakt

verantwortlich. Diese Proteinfractionen sollen auf den artikulierenden Gelenkknorpeloberflächen im Sinne einer sogenannten "boundary-lubrication" oder Grenzflächenschmierung (CHARNLEY 1959) adsorbiert und so als Schmiermittel zwischen den Gelenkflächen wirksam werden.

Neben diesem Modell der Gelenkflächenschmierung existieren noch zahlreiche weitere Theorien verschiedener Autoren zu diesem Thema. Im Gegensatz zur beschriebenen "boundary-lubrication", bei der die Reibung zwischen den Gelenkflächen durch Anlagerung von Proteinmolekülen herabgesetzt wird, trennt beim hydrostatischen, beim hydrodynamischen (MAC CONAILL 1932), beim elastohydrodynamischen (DINTENFASS 1963), beim "floating-" (BARNETT und COBBOLD 1962) und beim sogenannten "squeeze-film"-Modell (FEIN 1967) jeweils ein Flüssigkeitsfilm die Gelenkflächen und setzt somit die Reibungskräfte herab.

Bei der sogenannten "weeping-lubrication" nach MC CUTCHEN (1959) soll ebenfalls ein Flüssigkeitsfilm zwischen den Gelenkflächen reibungsvermindernd wirken, der jedoch im Gegensatz zu den oben angeführten Modellen bei Belastung vom Gelenkknorpel selbst in den Gelenkspalt abgegeben wird. Der entgegengesetzte Mechanismus, nämlich ein Einströmen von Flüssigkeit aus dem Gelenkspalt ins Knorpelgewebe unter Belastung und Bewegung, soll bei der "boosted-lubrication"-Theorie wirksam sein (WALKER 1968). Hierbei treten dann Einzelmechanismen oben

beschriebener Modelle insofern gemeinsam auf, als sich die Gelenkflächen unter Belastung zwar einander nähern und in streifig-netzförmigen Oberflächenarealen auch entsprechend der "boundary-lubrication" über Moleküle in Kontakt treten, zwischen den Maschen dieses Netzes jedoch gleichsam tümpelförmige Flüssigkeitsdepots bestehen bleiben. Ähnlich diesem Modell soll auch bei dem von MAROUDAS (1967) geforderten Synovia-Gel-Mechanismus eine durch Wasserentzug eingedickte Synovialflüssigkeit die wesentliche Rolle bei der Gelenkschmierung spielen.

Des weiteren existiert noch ein Modell, das auf osmotischer Wirkung von an die Gelenkfläche adsorbierten Makromolekülen beruht und von MC CUTCHEN (1966) postuliert wurde, ferner ein auf der Schmierfähigkeit von Fett basierendes (LITTLE 1969) und ein elektrostatisches Modell, das auf der durch Molekülladungen der Synovialflüssigkeit verursachten Abstoßung der Gelenkflächen aufbauen soll (ROBERTS 1971).

Welches dieser zahlreichen Modelle der Gelenkflächen-schmierung nun das in Wirklichkeit zutreffende ist, oder ob mehrere zusammen wirksam sind oder ob unter unterschiedlichen Belastungsformen und -größen jeweils wechselnde Mechanismen für die reibungslose Gelenkfunktion von Bedeutung sind, ist noch weitgehend unklar.

## VIII. ERNÄHRUNG UND ERNÄHRUNGSSTÖRUNGEN DES GELENKKNORPELS

Die Synovialflüssigkeit ist jedoch nicht nur für die Schmierung und Kraftaufnahmeeigenschaften der Gelenkflächen von entscheidender Bedeutung, sie spielt auch eine wesentliche Rolle hinsichtlich der Ernährung des Gelenkknorpels.

### Historisches:

Die Frage nach den Quellen und Mechanismen der Ernährung des Gelenkknorpels war angesichts der seit mehr als 200 Jahren bekannten Tatsache, daß Gelenkknorpel keine Gefäße aufweist, lange Zeit unklar und unter den mit diesem Problem beschäftigten Forschern heftig umstritten. Es bildeten sich im Laufe der Zeit zwei konträre Ansichten heraus: Die eine, daß der Gelenkknorpel von der Gelenkhöhle aus über die Synovialflüssigkeit mit Nährstoffen versorgt werde, die andere, daß die Ernährung durch Transsudation von den subchondralen Gefäßen her erfolge.

Für letztere Ansicht schien die Beobachtung von HOLMDAHL und INGELMARK (1950) zu sprechen, daß in der Übergangszone von Gelenkknorpel zum darunterliegenden Knochen angeblich ein gut ausgebildetes Kanälchensystem besteht. Experimente, die den direkten Übergang von Stoffen vom subchondralen Knochen zum Gelenkknorpel hin nachweisen, wurden von INGELMARK und SAAE (1948), von EKHOLM (1951) und von BRODIN (1955) durchgeführt.

Für die Theorie, daß die Ernährung des Gelenkknorpels über die Synovialflüssigkeit erfolge, sprach insbesondere die Beobachtung unterschiedlicher Autoren wie BOBECHKO und HARRIS (1960), HAM und LEESON (1961) und CATTO (1965), daß freie Gelenkknorpelan-

teile in der Gelenkhöhle vitales Knorpelgewebe aufweisen und daß unter pathologischen Bedingungen gesunder und gut ernährter Gelenkknorpel über Knochenarealen, die durch Ischämie nekrotisch geworden waren, angetroffen werden kann.

Eine mögliche Beantwortung dieser Streitfrage nach dem Weg der Gelenkknorpelernährung hat die von MC KIBBIN und HOLDSWORTH (1966) gemachte Beobachtung eingeleitet, daß eine subchondrale Knochennekrose im unreifen Gelenk eine viel schnellere und deutlichere Degeneration des darüberliegenden Knorpels bewirkt als im Gelenk des Erwachsenen. Auch findet sich im Knochen-Knorpel-Übergangsbereich in Gelenken von adulten Spendern eine dichte Verkalkungslinie, die eine Barriere gegen effektiven Stoffaustausch darstellen soll (COLLINS 1949), während diese Grenzlinie im unreifen Gelenk fehlt und vielmehr Gefäßübertritte vom Knochen zum Gelenkknorpel zu beobachten sind.

Das Problem der Gelenkknorpelernährung muß also unter Berücksichtigung des Reifegrades des jeweils untersuchten Spenders angegangen werden. So wurden zu den erwähnten Untersuchungen von INGELMARK und SAAF (1948) und EKHOLM (1951, 1955), die die Diffusion von Stoffen vom subchondralen Knochen zum Knorpel nachweisen, zwar keine Angaben über das Alter der Versuchstiere gemacht, jedoch liegt aufgrund der Beobachtung von offenen Wachstumsfugen in einem Bild von EKHOLMS Arbeit die Vermutung nahe, daß unreife Tiere untersucht wurden. BRODIN dagegen gab an, daß die von ihm

verwandten Kaninchen erst vier Wochen alt waren, ein Alter, in dem das Wachstum dieser Tiere sicher noch nicht abgeschlossen war. Die einzige experimentelle Arbeit, bei der streng zwischen reifem und unreifem menschlichen Knorpel unterschieden wurde, war die von MAROUDAS, BULLOUGH, SWANSON und FREEMAN 1968 veröffentlichte, bei der die Permeabilität von Knorpelpräparaten untersucht wurde. Diese in-vitro-Untersuchungen ergaben, daß Flüssigkeits- und Stoffübertritt vom subchondralen Knochen zum Knorpel nur am unreifen Gelenk in größerem Umfang nachweisbar ist.

Um diese Beobachtung auf ihre Gültigkeit für in-vivo-Verhältnisse zu überprüfen, führten HODGE und MC KIBBIN (1969) autoradiographische Untersuchungen an je 12 reifen und unreifen Kaninchen durch. Ihre Ergebnisse bestätigten, daß nur an unreifen Gelenken ein freier Flüssigkeitsstrom vom subchondralen Knochen zum Gelenkknorpel hin erfolgen kann und neben dem Nährstoffaustausch über die Synovialflüssigkeit vom Gelenklumen her, der bei reifen und unreifen Tieren in gleicher Weise erfolgte, für die Gelenkknorpelernährung von größerer Bedeutung ist.

Zusammenfassend muß gesagt werden, daß bei Betrachtungen über die Ernährungsweise von Gelenkknorpel eine Unterscheidung zwischen reifen und unreifen Individuen getroffen werden muß. Unreifer Gelenkknorpel ist ein aktiv wachsendes Gewebe mit beträchtlichen Nährstoffanforderungen, die letztlich in vollem Umfang nur über Stoffaustausch über die in angrenzenden Gewebsabschnitten reich-

lich vorhandenen Gefäße erfüllt werden können.

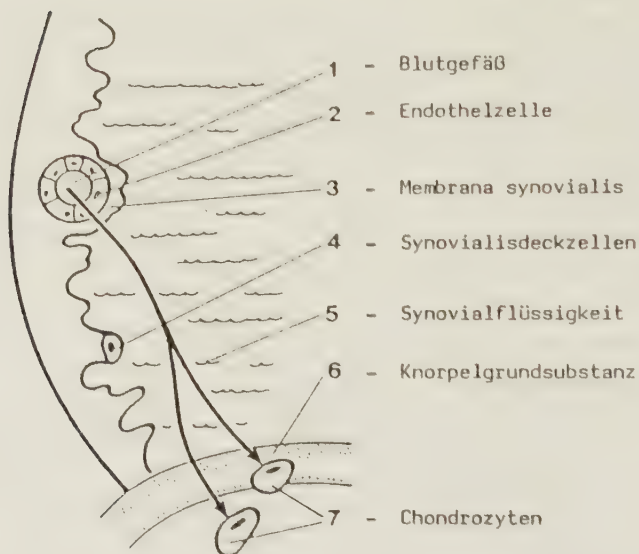
Im Gegensatz dazu hat der Gelenkknorpel des Erwachsenen als bradytrophes Gewebe geringere metabolische Bedürfnisse. Obwohl der reife Gelenkknorpel durch Verkalkung und Ossifizierung der basalen Grenzschrift vom subchondralen gefäßhaltigen Knochen weitgehend abgetrennt ist und lediglich in großen Gelenken vereinzelte feine Kanälchen diese Barriere zu durchbrechen scheinen (MITAL und MILLINGTON 1970) sind die nach Wegfall dieses Ernährungsweges ablaufenden Diffusions- und weiteren Transportvorgänge über die Synovialflüssigkeit anscheinend effizient genug, eine für die Erhaltung von Vitalität und Funktion erforderliches Nährstoffangebot zu gewährleisten.

Hinsichtlich der Nährstoffdiffusionsvorgänge vom Gelenklumen her kommt dem Kontakt der Gelenkflächen sowie einem physiologischen Maß von Gelenkbewegung und Gelenkbelastung wesentliche Bedeutung hinsichtlich der Effektivität der Nährstoffversorgung zu (BULLOUGH, GOODFELLOW und O'CONNOR 1973). Über die Gelenkbewegung als Voraussetzung für normale Struktur und Funktion des Gelenkknorpels kommt es dabei zu der für die Schmierung und Ernährung der Gelenkanteile notwendigen Durchmischung der Synovialflüssigkeit sowie zu einer gleichmäßigen Benetzung der Gelenkflächen mit Synovialflüssigkeit und über die Wechseldruckbelastung des Gelenkes zu einer Verbesserung der Stoffaustauschprozesse. Unterstützt werden diese Vorgänge durch die bei den raster-elektronenmikroskopischen Gelenkknorpeluntersuchungen an-

geführten Oberflächenstrukturierungen der Gelenkflächen, über die unter gelenkigem Kontakt Abkammerungen von vielen kleinen Synovialflüssigkeitsdepots zwischen den Gelenkflächen erzeugt werden. Diese kleinen Flüssigkeitspolster können zum einen eine Rolle bei der Druckaufnahme spielen und versehen andererseits auch bei Bewegungen unter Belastung die Gelenkflächen mit einem gleichmäßigen Synovialflüssigkeitsfilm. Neben der Schmierfunktion kommt diesen Depots eventuell auch eine Bedeutung hinsichtlich des Wasserhaushalts des Gelenkknorpels und anderer Austauschvorgänge zu. Im Alter soll dieser Mechanismus von geringer Wichtigkeit sein, so daß in diesem Zusammenhang eine gewisse Beziehung zur Entstehung arthrotischer Gelenkknorpelveränderungen diskutiert werden könnte.

Zu Störungen der Ernährung des Gelenkknorpels kann es auf vielfältige Weise und an unterschiedlichen Stationen der Versorgungskette kommen. Die Stoffpassage aus den Gefäßen der Gelenkkapsel kann beispielsweise über entzündliche Veränderungen der Gefäßwände eine Einschränkung erfahren, ebenso wie die gesamte Gelenkkapseldurchblutung infolge ergußbedingter mechanischer Überdehnung oder im Zuge längerdauernder Immobilisation eingeschränkt sein kann. Eine Induration und Verdickung der Gelenkkapsel kann in gleicher Weise den Stoffaustausch zwischen Blutgefäß und Membrana synovialis beeinträchtigen, wie auch die Synovialdeckzellen selbst erguß- oder entzündungsbedingt Verminderung ihrer Sekretionsleistung zeigen können. Weiterhin

Ernährung des Gelenkknorpels unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren



| Station | der Gelenkknorpelernährung       | Störfaktoren                                                                                                              |
|---------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | Bluerversorgung der Gelenkkapsel | Verminderung der Kapseldurchblutung (Erguß, Immobilisation)                                                               |
| 2       | Endothel und Gefäßwand           | entzündliche Gefäßwandveränderungen                                                                                       |
| 3       | Membrana synovialis              | Induration und Verdickung der Gelenkkapsel                                                                                |
| 4       | Synovialisdeckzellen             | erguß- oder entzündungsbedingte Sekretionseinschränkung                                                                   |
| 5       | Synovialflüssigkeit              | qualitative und quantitative Veränderungen der Synovialis                                                                 |
| 6       | Knorpelgrundsubstanz             | Diffusionsstörungen der Nährsubstrate bei adaptiver Dickenzunahme der Gelenkknorpelschicht infolge gesteigerter Belastung |
| 7       | Chondrozyten                     | Vitalitätsstörungen degenerativer oder entzündlicher Art mit Veränderungen von Funktion und Struktur der Knorpelzelle     |

kann die Synovialflüssigkeit als das eigentliche Nährmedium aufgrund systemischer oder gelenkinterner Einflüsse qualitative und quantitative Veränderungen aufweisen, die zu Störungen der Gelenkknorpelernährung führen. Eine Verlängerung der Diffusionsstrecken innerhalb der Gelenkknorpelschicht kann ebenfalls zur Grundlage einer Nutritionstörung werden. Zu einer derartigen Versorgungserschwerung kann es im Zuge einer adaptiven Dickenzunahme des Gelenkknorpels auf funktionelle Mehrbelastung mit gesteigerter Proteoglykanproduktion durch die Chondrocyten kommen (HOLMGAHL und INGELMARK 1950).

In gleicher Weise reagieren die Chondrozyten im initialen Arthrostadium auf einen z.B. in Form erhöhter Druckbelastung auf den Gelenkknorpel einwirkenden arthroseinduzierenden Reiz mit Stoffwechselsteigerung und vermehrter Grundsubstanzsynthese. COLLINS und MC ELLIGOTT (1960) stellten in diesem Zusammenhang einen Anstieg des Einbaus von radioaktiv markiertem Sulfat in den arthrotischen Gelenkknorpel fest. Mit der Steigerung des Stoffwechsels und der Syntheseleistung geht eine Hypertrophie der Chondrocyten der Tangentialschicht und eine Verdickung der Gelenkknorpelschicht einher. Dadurch werden die Abstände zwischen den Chondrocyten größer und die Diffusionsstrecken vom Gelenklumen zu den Chondrocyten länger. Diese Anpassungsvorgänge des Gelenkknorpelgewebes auf veränderten funktionellen Reiz stellen also bereits den Ausgangspunkt für degenerative Veränderungen dar,

da dadurch die Diffusionsernährung des gefäßlosen Gelenkknorpels über die Synovialflüssigkeit vom Gelenklumen her erschwert wird. Kann der vermehrte Nährstoffbedarf der hypertrophierten Chondrocyten infolge der Ernährungsstörung nicht mehr gedeckt werden, geht die Hypertrophie der Chondrocyten in eine hydropische Degeneration über, ein Vorgang, der auch für die Größenzunahme der Knorpelzellen im Gelenkknorpel mit zunehmender Entfernung vom Gelenklumen verantwortlich ist (SANDRITTER 1981). Über qualitative und quantitative Veränderungen der synthetisierten Grundsubstanz und damit verbundenen Änderungen der funktionellen Gewebeeigenschaften kommt es in Form eines circulus vitiosus zu weiterer mechanischer Zellschädigung sowie zu ausgedehnterer struktureller Gewebsschädigung und zu Herabsetzung der Toleranzgrenze des Gelenkknorpels gegenüber weiterhin einwirkender Belastungen. Das fortgesetzte Mißverhältnis zwischen Belastung und Belastbarkeit als definitionsgemäße Grundlage des arthrotischen Geschehens führt zu Progredienz einmal eingetretener Gelenkknorpelveränderungen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß funktionelle Anpassungsvorgänge des Gelenkknorpels auf gesteigerte Belastung auf der anderen Seite beim Erwachsenen, bei dem nach Wegfall des Ernährungsweges vom subchondralen Knochen nur noch die Ernährung über die Gelenkkapsel und die Synovialflüssigkeit vom Gelenkspalt her eine Rolle spielt, über die Verlängerung der Diffusionsstrecken oft

zu unmittelbarer Ursache für Ernährungsstörungen des Gewebes werden. In erster Linie führt die unzureichende Substratversorgung dabei zu einer energetischen Mangelsituation der Chondrocyten (CÔTTA und PUHL 1976). Nach FRANZ (1979) ist der Gelenkknorpel seinen Untersuchungen nach Erzeugung einer präarthrotischen Deformität zufolge nur innerhalb eines eng limitierten Bereichs trainierbar und Reversibilität von Veränderungen ist seinen Aussagen zufolge nur innerhalb einer gewissen adaptiven Phase anzunehmen. Die für das wachsende Kind physiologische Gewebszunahme des Gelenkknorpels stellt nach RIEDE (1975) bereits nach dem 15. Lebensjahr mit Wegfall des Ernährungsweges über den Knochen sowie mit Herabsetzung der funktionellen Gewebsbelastbarkeit und Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Wachstum und Degeneration die Ausgangssituation degenerativer Veränderungen dar. Grund hierfür ist, daß erhebliche Diffusionswege vom Gelenkspalt bis zu basalen Gelenkknorpelschichten zu überwinden sind, wenn vor Abschluß des Wachstums eine erhebliche Hypertrophie des Gelenkknorpels stattgefunden hat. Am gefährdetsten sind in einem solchen Falle die in der tiefen Gelenkknorpelschicht knochen nah liegenden Chondrocyten.

So wie die Ernährungsvorgänge am Gelenkknorpel über die Synovialflüssigkeit von der Gelenkbewegung und seiner physiologischen Wechseldruckbelastung, die einen Pump- und Saugmechanismus

entstehen läßt, die den Stofftransport unterstützt (BERTHOLD und THIERBACH 1981), abhängen, so können andererseits pathologische Beanspruchungsformen wie längerdauernde oder stärker ausgeprägte Druckbelastungen über Unterbrechung des Synovialflüssigkeitsfilms auf der Gelenkfläche und Beeinträchtigung der Stoffaustauschvorgänge zwischen Gelenkknorpelgewebe und Synovialflüssigkeit zu Störungen der Gelenkknorpelernährung führen. In ähnlicher Weise kann es bei Entlastung oder Immobilisation des Gelenkes zu Verteilungsstörungen der ernährenden Synovialflüssigkeit sowie infolge der fehlenden alternierenden Belastung unterschiedlicher Intensität zur Einschränkung der für die Gelenkknorpelernährung notwendigen Stoffaustauschvorgänge.

Berücksichtigt man diesen Zusammenhang zwischen Gelenkbelastung und Ernährungsweg des Gelenkknorpels, so erscheint die mit dem Heranwachsen des Individuums erfolgende Umstellung des Gelenkknorpels auf alleinige Nährstoffversorgung über die Synovialflüssigkeit vom Gelenkspalt her als aus mechanisch-funktioneller Sicht äußerst sinnvoller Anpassungsvorgang. Mit zunehmendem Körpergewicht würde die ansteigende statische und dynamische Druckbelastung des Gelenkknorpels eine Versorgung über Blutgefäße unmöglich machen, da über die Belastung von außen angesichts der Komprimierbarkeit des Gelenkknorpels der Gefäßinnendruck für effektive Austauschvorgänge nicht ausreichend wäre

und die Gefäße komprimiert würden. Bei der Ernährung über die Synovialflüssigkeit, wie sie an Gelenken des Erwachsenen dominiert, wird die Belastung der Gelenke gleichsam für die Ernährung des Gelenkknorpels ausgenützt, wobei die in der Synovialflüssigkeit enthaltenen Nährstoffe unter Druck geradezu in das Knorpelgewebe hineingepreßt werden.

Die normale Belastung ist demzufolge Voraussetzung für ausreichende Nährstoffversorgung und somit für strukturelle Intaktheit und funktionelle Belastbarkeit des Gelenkknorpels.

## IX. STOFFWECHSELAKTIVITÄT, GEWEBSUMSATZ UND REGENERATIONSFÄHIGKEIT DES GELENKKNORPELS

---

Im Zusammenhang mit dem Thema Ernährung stellt sich die Frage nach Umfang und Beschaffenheit des Gewebsstoffwechsels und -umsatzes von Gelenkknorpel. Berücksichtigt man, daß Knorpelgewebe im allgemeinen keine Gefäße enthält und relativ wenige Zellen aufweist, die zudem so gut wie nie mitotische Teilungsfiguren erkennen lassen, so gelangt man zu der weit verbreiteten Ansicht, daß Knorpelgewebe ein regenerationsträges Gewebe mit minimaler metabolischer Aktivität sei, was von BÜRGER mit der Bezeichnung "bradytroph" umschrieben wurde.

Angesichts der doch erheblichen funktionellen Beanspruchung des Gelenkknorpels bei Gelenkbewegungen wäre jedoch zu erwarten, daß aufgrund der dabei auftretenden Druck- und Reibungskräfte eine, wenn auch nur geringgradige Gewebsalteration mit gewissem Gewebsverlust auftreten sollte. Auf längere Sicht würde diese Gewebsabtragung für die Erhaltung der uneingeschränkten Leistungsfähigkeit auf jeden Fall reparative und regeneratorsche Vorgänge notwendig machen. Die Tatsache, daß die Chondrocyten im Elektronenmikroskop eine umfangreiche Ausstattung mit Mitochondrien, einem endoplasmatischen Retikulum und einem ausgeprägten Golgi-Apparat erkennen lassen, weist auf das Vorhandensein einer doch ausgeprägteren metabolischen Aktivität dieser Zellen hin. Auch sprechen unterschiedliche Beobachtungen bezüglich des Umfanges des Knorpelgewebsstoffwechsels, zum Beispiel von MANKIN (1963), dafür, daß Knorpelgewebe in Wirklichkeit garnicht von derartiger metabolischer Träg-

heit ist. Dabei soll sich jedoch dieser Stoffwechsel und Gewebsumbau entweder so langsam vollziehen, daß er für den Beobachter unbemerkt bleibt oder aber nach einer Arbeit von MANKIN und LIPIELLO (1969) in den unterschiedlichen Fraktionen in unterschiedlichem Ausmaß ablaufen. Die zellulären und kollagenfaserigen Gewebsteile sollen danach relativ stabil sein, während vornehmlich die Proteoglykane und Glykoproteide der ungeformten Grundsubstanz einen zur teilweisen Gewebserneuerung und Vitalitätserhaltung ausreichenden Stoffwechsel aufweisen sollen (SCHILLER u.a. 1959), (GROSS u.a. 1960), (ANDERSON u.a. 1964), (SCHUBERT u.a. 1968), (MANKIN u.a. 1969), zumal diese angeblich aktiven Gewebselemente mengenmäßig etwa 50 % des Trockengewichts vom Gelenkknorpel ausmachen. Für die Umsatzrate der Glykosaminoglykane werden beispielsweise Halbwertszeiten von mehreren Tagen bis zu wenigen Monaten angegeben (MAROUDAS 1979). Der Umsatz der Proteoglykane variiert dabei von Gelenk zu Gelenk und auch innerhalb einer Gelenkfläche und in Abhängigkeit von der Entfernung zur Gelenkoberfläche (MAROUDAS 1975). Wie die Synthese der Proteoglykane über die Chondrocyten erfolgt, so wird ihr schrittweiser Abbau unter normalen Bedingungen auch von lysosomalen Enzymen, die von Chondrocyten freigesetzt werden, vermittelt. An diesem Prozeß sind unterschiedliche Proteasen wie Cathepsin B, D und G und lysosomale Elastase beteiligt. Im Rahmen der schrittweisen Abbauvorgänge entstehende unterschiedlich lange Molekülteilketten sollen dabei zur biochemisch-strukturellen Heterogenität der Proteoglykane im Gelenkknorpel beitragen. Die intakten Proteoglykanketten sind dabei

in das kollagene Maschenwerk eingeschlossen und bestimmen dadurch im wesentlichen Maße die funktionellen Eigenschaften des Gelenkknorpels. Mit beginnender enzymatischer Molekülkettenverkürzung können sie jedoch dem engmaschigen Fasersystem des Gelenkknorpels entweichen und in den Blutkreislauf übergehen, wobei sie dann letztlich in der Leber vollständig abgebaut werden (WOOD, WUSTEMAN u. CURTIS 1973), so weit sie nicht von den lysosomalen Enzymen in den Chondrocyten nach Aufnahme in die Zelle gänzlich in Teilstücke zerlegt worden sind.

Die Frage nach dem genauen Stoffwechsel- und Proliferationsverhalten der im Vergleich zu den Proteoglykanen stabileren Gewebselemente des Gelenkknorpels, der kollagenen Fasern und der Chondrocyten, leitet auf ein weniger durchschaubares Gebiet über. Nach Abschluß der Gelenkreifung läßt der Gelenkknorpel an und für sich unter normalen Bedingungen lediglich geringe Veränderungen seiner Struktur und seiner Zusammensetzung erkennen, und insbesondere die Kollagenfasern erweisen sich dabei als metabolisch weitgehend inert, wie sie sich auch gegenüber den meisten proteolytischen Enzymen bei physiologischem pH als weitgehend resistent zeigen. Lediglich die spezifische Kollagenase vermag die Kollagenfasern abzubauen, doch ist ihre Aktivität unter physiologischen Bedingungen durch Inhibitorproteine blockiert und nur bei Störungen des Gleichgewichts zwischen der Enzymaktivität und der Menge an spezifischem Hemmprotein, wie etwa im rheumatischen Gelenk, kann es zu Faserzerstörung und zur Erosion des Gelenkknorpels kommen (WOOLLEY und EVANSON 1977).

Darauf scheint auch der bei der experimentell ausgelösten Arthrose beobachtete gesteigerte Umsatz der Kollagenfasern zurückzuführen zu sein, der sich als Folge gesteigerten Abbaus und vermehrter Neusynthese ergibt (REPO und MITCHELL 1971).

Die Proteoglykane und Kollagenfasern der Gelenkknorpelgrundsubstanz scheinen sich hinsichtlich ihres metabolischen Verhaltens und ihrer Umsatzrate in gleicher Weise zu beeinflussen, wie auch ihre funktionellen Eigenschaften im Zusammenhang mit ihrem strukturellen Aufbau und ihrer Anordnung im Gelenkknorpel voneinander abhängen (MUIR 1979). Wie nämlich der strukturelle Aufbau des Gelenkknorpels aus dichten Kollagenfasernetzsystemen mit eingelagerten und biochemisch gebundenen Proteoglykanmolekülen das Gewebe widerstandsfähig gegenüber Druck- und Scherkräften macht, so ist dieser enge Gewebsverband auch Grundlage für die außerordentliche biochemische Stabilität des Gelenkknorpels. Die Proteoglykane stehen dabei teilweise in enger Verbindung mit den reifen kollagenen Fasern und beteiligen sich selbst am Aufbau des vielfältig vernetzten kollagenen Maschenwerkes, wie sie auch die Neusynthese von Kollagenproteinen, die Ausbildung von kollagenen Fasern und die Stabilität dieser Komplexe zu beeinflussen scheinen (MUIR 1979).

Die Stoffwechselaktivität der Chondrocyten als eigentliche Vermittler biochemischer Veränderungen in der Grundsubstanzzusammensetzung des Gelenkknorpels und als Produzenten der Proteoglykane und des kollagenen Proteins ist zwar noch nicht vollständig erfaßt, jedoch zeigt sich eine Abhängigkeit von den

metabolischen Anforderungen im Gewebe. So scheinen die Chondrocyten einen Verlust an Proteoglykan, z.B. infolge von enzymatischem Abbau (FITTON-JACKSON 1970) mit vermehrter und beschleunigter Synthese von neuen Grundsubstanzbestandteilen zu beantworten. Die metabolische Aktivität der einzelnen Chondrocyten ist dabei anscheinend nicht streng festgelegt und koordiniert, sondern hängt von der Lage der Zelle im Gewebsverband und ihrer unmittelbaren Umgebung mit dem spezifischen Angebot an Nährstoffen und Hormonen ab (MUIR 1979). Die Chondrocyten sind unter entsprechenden Bedingungen durchaus zur Hypertrophie fähig, jedoch stellt in einem solchen Falle meist die unzureichende Nährstoffversorgung den limitierenden Faktor hierfür dar, wodurch die hypertrophierten Zellen mit den gesteigerten Anforderungen in eine energetische Mangelsituation geraten und zugrunde gehen können.

Zur Frage nach dem Proliferationsverhalten der Chondrocyten muß gesagt werden, daß nach Abschluß des Längenwachstums unter normalen Bedingungen keine Zellteilung mehr möglich ist. Nach den Beobachtungen von ELLIOT (1936), CRELIN (1957) und MANKIN (1963) fehlt im erwachsenen Knorpelgewebe nämlich jeglicher Hinweis auf mitotische Aktivität der Chondrocyten. Auch im unreifen Knorpel soll die Mitoserate nur etwa 0,03% betragen. Daß die Knorpelzellen jedoch nicht völlig teilungsunfähig sind, zeigt sich an Zellproliferation und Chondrocytenanhäufungen, sogenannten "Cluster- od. Brutkapselbildungen" im osteoarthrotischen Gelenkknorpel und neben exogen zugefügten Gelenkflächenverletzungen (MEACHIM und COLLINS 1962), (MEACHIM 1963), (GHADIALLY 1970, 1971). Ferner können Knorpelzellen in Ge-

webekulturen gezüchtet werden. Derartige Prozesse scheinen jedoch für den Ersatz zugrundegegangener Zellen keine Rolle zu spielen. Dazu muß angemerkt werden, daß die Chondrocyten relativ stabile Gewebselemente darstellen und ohne das Einwirken schädigender Einflüsse in ihrer Anzahl relativ konstant bleiben.

Für den Prozeß des Zellunterganges im Gelenkknorpel werden zwei unterschiedliche Möglichkeiten diskutiert. Nach BARNETT (1961) machen die Chondrocyten eine Wanderung durch die Gelenkknorpelschichten durch, um dann an der Oberfläche als abgeflachte und geschrumpfte Zellschatten zusammen mit Anteilen der Grundsubstanz im Rahmen eines belastungsabhängigen mechanischen Gewebsabriebs abgetragen zu werden. Im Gegensatz hierzu steht eine andere Ansicht, wonach eben diese oberflächliche Schicht mit den länglichen, parallel zur Oberfläche des Gelenkknorpels ausgerichteten Chondrocyten die generative Zone des Gelenkknorpels darstellt und die Größenzunahme der Knorpelzellen mit zunehmender Entfernung von der Gelenkknorpeloberfläche Ausdruck ihres Unterganges mit den Anzeichen der hydropischen Degeneration ist (SANDRITTER 1981). Vom funktionellen Aspekt her und unter Berücksichtigung der nutritiven Verhältnisse im Gelenkknorpel scheint letztere Theorie für die Situation im Gelenkknorpel des Erwachsenen eher zutreffend zu sein.

Im Rahmen funktioneller Überbeanspruchung entstehende Oberflächendefekte des Gelenkknorpels werden nach MEACHIM (1963) und FULLER und GHIADIALLY (1972) durch

eine Steigerung der metabolischen Aktivität der Chondrocyten mit vermehrter Sekretion neuer Grundsubstanz mit eingelagerten feinen kollagenen Fasern, also durch Bildung eines bindegewebigen Regenerats, sowie durch eine Art Grundsubstanzfluß zur Defektstelle hin (Ghadially u.a. 1974) wenigstens teilweise behoben. Dadurch können dann Defektränder nach einiger Zeit abgerundet erscheinen und kleinere Defekte mehr oder weniger vollständig ausgefüllt werden. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen haben an derartigen partiellen Gelenkknorpelschichtverletzungen nach einiger Zeit die Ausbildung von lappen-, streifen- und fadenförmigen Formationen gezeigt (GHADIALLY u.a. 1974), (PUHL u.a. 1973).

Diese eingeschränkten Reparationsvorgänge dürften jedoch bei ausgedehnteren, die Gelenkknorpelschicht jedoch nur teilweise durchsetzenden Gewebsdefekten für einen vollständigen, voll funktionsfähigen Ersatz des zugrundegegangenen Gewebes nicht effizient genug sein. (STOCKWELL und MEACHIM 1979)

Bei Gewebsdefekten, die die ganze Gewebsknorpelschicht durchsetzen und zu Eröffnung der subchondralen Markräume führen, treten zu den oben beschriebenen Reparationsmechanismen bei Teilschichtdefekten zusätzliche, vom Knochenmark ausgehende Vorgänge. So kommt es zum Vorwachsen von Granulationsgewebe in den Defektbereich und eventuell auch zu nachfolgender Ausbildung von Bindegewebe oder Faserknorpel und, in Tierversuchen zumindest, auch von hyalinem Knorpel (DE PALMA 1966), (INSALL 1967).

Diese Vorgänge können zwar in den meisten Fällen die ehemalige Unversehrtheit und volle Funktionsfähigkeit des Gelenkknorpels im betreffenden Gelenk nicht wiederherstellen, sie sind jedoch vom rein volumenmäßigen Umfang her gesehen einigermaßen zufriedenstellend, falls es infolge unvermindert fortgesetzter Gelenkbelastung nicht zum ständigen Abscheren der Gewebsproliferationen kommt. Durch Anbohren von freigelegtem subchondralem Knochen wird dieser Reparationsmechanismus in Fällen schwerer degenerativer Gelenkveränderungen auf chirurgischem Gebiet auch therapeutisch ausgenützt.

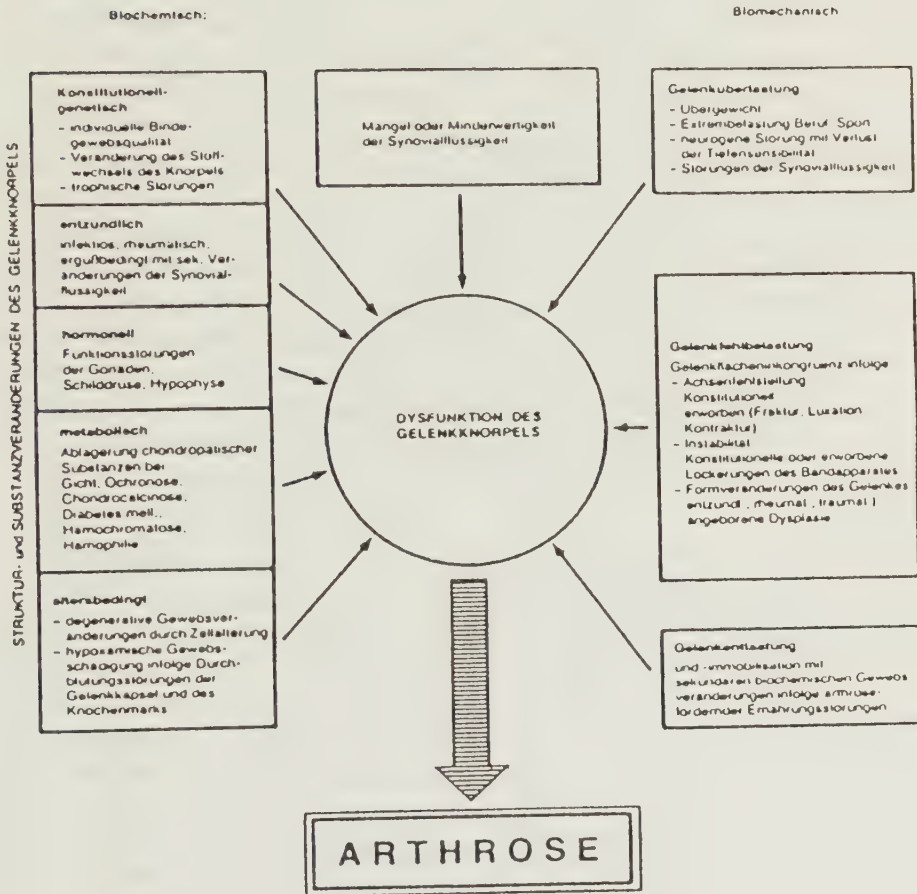
## X. INDUKTION UND ENTWICKLUNG EINER OSTEOARTHROSE

Im Anschluß an die Ausführungen über den strukturellen Aufbau des Gelenkknorpels und seine funktionellen Eigenschaften und der Beschäftigung mit der Frage nach seiner Nährstoffversorgung, seinen Stoffwechselvorgängen und Regenerationsmöglichkeiten soll nun an dieser Stelle etwas ausführlicher auf die aetiologischen Faktoren, die in der Einleitung schon angeführt wurden, sowie auf die pathogenetischen Mechanismen eingegangen werden, die zu einer Störung der funktionellen und biochemisch-strukturellen Einheit "Gelenkknorpel" führen können. Insbesondere sollen dabei die Fragen beantwortet werden, welche gewebsschädigenden Vorgänge an der Auslösung und Entwicklung degenerativer Gelenkveränderungen beteiligt sein können, welche strukturellen Veränderungen sie hervorrufen und inwiefern diese degenerative Gewebsalteration die Eigenschaften des Gelenkknorpels und damit die Gelenkfunktion verändern kann.

### 1. AETIOLOGIE DER ARTHROSEENTSTEHUNG

Bezüglich der Aetiologie der Arthrose muß gesagt werden, daß, wie schon eingangs erwähnt, vielfältige Faktoren eine Rolle spielen können und das arthrotische Gelenkgeschehen meist multifaktorieller Genese ist. Die Vielfalt der klinischen arthroseinduzierenden Bedingungen läßt sich hinsichtlich der zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen auf einige wenige aetiologische Faktoren zurückführen, die sich wiederum ihrem Wesen nach grob in eine biomecha-

# Pathogenese der Arthrose



nische und eine biochemische Ursachengruppe zusammenfassen lassen. Unabhängig von der Natur der Auflösungssituation liegt der Arthroseentstehung immer ein Mißverhältnis zwischen der strukturellen Belastbarkeit der Gewebsanteile und andererseits der tatsächlich auftretenden funktionellen Belastung des Gelenkes zugrunde. Diese Störung des Gleichgewichts kann in überwiegendem Maße auf entweder primär biomechanische oder primär biochemische Umstände zurückzuführen sein, jedoch kann im Sinne der multifaktoriellen Genese arthrotischer Veränderungen auch eine gleichzeitige und gleichsinnige Störung belastungsabhängiger und struktureller Faktoren zur Arthroseinduktion Anlaß geben, wobei die Pathomechanismen der unterschiedlichen Ursachenbereiche ineinandergreifen und sich im Sinne eines circulus vitiosus gegenseitig verstärken können.

Zur Gruppe der biomechanischen Ursachen arthrotisch-degenerativer Gelenkveränderungen zählen Gelenkfehlbelastung, Gelenküberbelastung und als mechanische Störung mit sekundären Auswirkungen auf biochemischer Ebene auch Gelenkimmobilisation und -entlastung. Zur Fehlbeltung eines Gelenkes kann es dabei durch Inkongruenz der Gelenkflächen infolge von konstitutionellen oder im Rahmen einer Fraktur, Luxation oder Kontraktur erworbenen Achsenfehlstellungen, sowie auch aufgrund von Gelenkinstabilität und durch Gelenkformveränderungen, die entweder angeboren dysplastisch oder infolge einer Gelenkentzündung oder -traumatisierung erworben sein können, kommen. Die Inkongruenz der Gelenkflächen

führt dabei zu einer Veränderung des Belastungsmusters und über eine Verkleinerung der Gelenkflächen zu lokalen Fehlbelastungen des Gelenkknorpels.

Eine mechanische Überlastung eines Gelenkes, die zur Ausbildung einer Arthrose führt, kann auch ohne Vorliegen von Gelenkflächeninkongruenz auftreten. Ursächliche Faktoren hierfür können während beruflicher oder sportlicher Extrembelastung akut auftretende Druck- und Scherkräfte sein, die im Sinne eines Mikrotraumas zu Ablederungen von feinen Gelenkknorpellamellen und zu Zerreißen im kollagenen Fasergerüst führen können. In ähnlicher Weise kann sich infolge von Übergewicht und durch neurogene Störungen mit Verlust der Tiefensensibilität und auch durch qualitative und quantitative Veränderungen der Synovialflüssigkeit eine chronische Überbelastung und Schädigung des betreffenden Gelenkes ergeben.

Im Gegensatz dazu kann auch experimentelle oder aus therapeutischer Notwendigkeit erzeugte Entlastung und Ruhigstellung eines Gelenkes infolge der dabei auftretenden Ernährungs- und Stoffwechselstörungen des Gelenkknorpels zu arthrotischen Veränderungen der Gelenkflächen führen. Wesentlich sind an der Ausbildung derartiger Störungen immobilisationsbedingte Veränderungen der Gelenkkapsel wie Verminderung der Durchblutung, Bindegewebseinlagerung und verminderte Nährstoffabgabe ins Gelenklumen beteiligt. Weiterhin entfällt an den immobilisierten und entlasteten Gelenken mit der physiologischen Wechsel-

druckbelastung ein die Diffusionsvorgänge der Gelenkknorpelernährung begünstigender Faktor. Durch den Wegfall der Gelenkbewegung wird die Synovia zudem in unzureichendem Maße durchmischt, so daß infolge der fehlenden mechanischen Gelenkbeanspruchung und der dadurch bedingten Ernährungsstörungen biochemisch-strukturelle Gewebsschädigungen auftreten können (COTTA und PUHL 1976).

Ähnlich wie bei der primären Form der Arthrose, bei der auf genetisch-konstitutioneller Grundlage die individuelle Bindegewebsqualität herabgesetzt ist oder auf gleicher Basis sonstige arthrosebegünstigende Störungen bestehen, gibt es auch sekundäre Arthroseformen, die auf primär biochemisch-strukturelle Gewebsveränderungen zurückgehen. Eine Gruppe davon stellen degenerative Veränderungen im Anschluß an einen entzündlichen Gelenkprozeß rheumatischer oder infektiöser Genese dar. Neben der entzündungsvermittelten, enzymatischen Gewebsschädigung kann der als Begleiterscheinung einer Entzündung oder einer alleinigen Reizung auftretende intraartikuläre Erguß über eine dehnungs- und kompressionsbedingte Einschränkung der Durchblutung der Gelenkkapsel trophische Störungen am Gelenkknorpel hervorrufen. In ähnlicher Weise können die angeführten Gewebsveränderungen auch im Rahmen einer intraartikulären Blutung mit Ausbildung eines Hämarthros und einer reaktiven Synovialitis auftreten, wobei hier zusätzliche enzymatische Destruktion oberflächlicher Gelenkknorpelschichten durch Enzyme aus dem Blutserum und aus Leukozyten erfolgen kann.

Die beim Gelenkerguß, beziehungsweise beim Hämarthros auftretenden Veränderungen der Gelenkknorpeloberfläche wurden von PUHL rasterelektronenmikroskopisch untersucht (1971). Die Präparate eines Reizkniees zeigten dabei disseminierte, schalenförmige Oberflächen-defekte von Zellgröße, die offensichtlich auf Enzym-einwirkung nach Anlagerung von Granulozyten auf der Gelenkknorpeloberfläche zurückzuführen sind. An den Präparaten der experimentell durch wiederholte Eigen-blutinjektionen erzeugten Hämarthros-Gelenke wurden teilweise tiefgreifende Veränderungen der oberflächli-chen Knorpelschichten festgestellt, wobei die morpho-logischen Befunde auf Störungen des Gelenkstoffwechsels und ebenfalls auf mögliche Enzymeinwirkungen zurückge-führt werden.

Weiterhin können aufgrund von systemischen Störungen auf hormonellem oder metabolischem Gebiet biochemisch-strukturelle Gewebsveränderungen auftreten, die zu ei-ner Verminderung der Gewebsbelastbarkeit und damit letztlich auch bei physiologischer Beanspruchung zur Arthrose führen. Hinsichtlich innersekretorischer Fakto-ren können auf die strukturelle Beschaffenheit des Ge-lenkknorpels hauptsächlich Funktionsstörungen der Gona-den, der Schilddrüse und der Hypophyse negativen Ein-fluß haben. Stoffwechselstörungen können über die Ab-lagerung chondropathischer Substanzen zu Schädigungen des Gelenkknorpelgewebes führen. Von besonderer Bedeu-tung sind dabei die Gicht, die Ochronose und die Chon-drocalcinose, aber auch der Diabetes mellitus, die Hämochromatose und über die Ausbildung intraartikulärer Blutungen auch die Hämophilie.

Abgesehen von den für die Arthroseentstehung als bedeutsam angeführten aetiologischen Faktoren mit Auswirkungen auf die Gewebsbeschaffenheit können auch rein altersbedingte degenerative Gewebsveränderungen infolge von Zellalterung und Verminderung des Gewebsumsatzes, sowie hypoxämische Gewebsschädigung infolge von Durchblutungsstörungen die Ausbildung arthrotischer Veränderungen an den Gelenkanteilen begünstigen.

Abschließend muß zu dieser Aufzählung von unterschiedlichen Faktoren, die zur Induktion und Ausbildung arthrotischer Gelenkveränderungen beitragen können, nochmals gesagt werden, daß die Arthrose ein meist multifaktionell ausgelöstes Geschehen ist und somit die Frage nach dem jeweils zugrundeliegenden arthroseinduzierenden Umstand nicht immer eindeutig beantwortet werden kann. Bei der Erfassung der möglicherweise beteiligten Pathomechanismen muß also immer die Gelenkeinheit und die Beziehung von Funktion und Struktur ins Auge gefaßt werden, wobei bei der menschlichen Arthrose jedoch keine Möglichkeit besteht, Zeitpunkt und Art der initialen Knorpelschädigungen zu erfassen. Deshalb kann auch die Frage, ob am Anfang des arthrotischen Gelenkvorgangs jeweils eine funktionelle Überbeanspruchung oder aber strukturelle und biochemische Minderwertigkeit der Bestandteile des Gelenkknorpelgewebes im Vordergrund standen, nur hypothetisch beantwortet werden (OTTE 1980).

## 2. PATHOMECHANISMEN DER ARTHROSEENTSTEHUNG

Von der Mehrzahl der Autoren wird eine initiale Überlastungsbedingte Störung der Faserarchitektur des Gelenkknorpels für die Auslösung der arthrotischen Vorgänge am betreffenden Gelenk verantwortlich gemacht. Da aber sowohl die biomechanischen Eigenschaften des Gelenkknorpels unter Belastung von seiner biochemisch-strukturellen Intaktheit abhängen, wie auch eventuelle Veränderungen der Struktur, des Aufbaus und der stofflichen Zusammensetzung des Gelenkknorpels im Zusammenhang mit seiner mechanischen Belastung stehen, kann die Frage nach den arthroseauslösenden Vorgängen, wie oben erwähnt, nicht eindeutig geklärt werden. Es erscheint durchaus vorstellbar, daß funktionell-mechanische und biochemisch-strukturelle Faktoren durchaus gleichzeitig, wenn auch von Fall zu Fall in unterschiedlichem Maße bei der Arthroseinduktion mitwirken und sich gegenseitig verstärken können. Als gegensätzliche Beispiele hinsichtlich der möglichen Verursachung degenerativer Gelenkveränderungen kann für die primär biomechanisch ausgelöste Arthrose die vorwiegend in höherem Alter auftretende Schädigung eines der großen gewichttragenden Gelenke nach längerdauerndem Vorliegen einer offensichtlichen Fehl- oder Überbelastung angeführt werden. Für die Möglichkeit der primär biochemischen Auslösung arthrotischer Gelenkveränderungen steht die Beobachtung, daß im Tierexperiment der Arthrose entsprechende Gewebsalterationen allein durch enzymatische Auflösung von Proteoglykanen der Knorpelgrund-

substanz erzeugt werden können (OTTE 1980).

Am Anfang des arthrotischen Gelenkgeschehens besteht dabei immer eine Störung des Gleichgewichts zwischen der funktionellen Gelenkbelastung und der strukturellen Belastbarkeit des Gelenkknorpels. Dabei kann im Sinne der primär biomechanischen Arthroseauslösung durch Über- oder Fehlbelastung eines Gelenkes ein qualitativ völlig normal beschaffener Gelenkknorpel geschädigt werden. Ebenso kann eine sich durchaus im Rahmen des physiologischen bewegende funktionelle Gelenkbelastung bei pathologisch verminderter Belastbarkeit des Gelenkknorpels zu degenerativen Veränderungen des Gewebes ausreichend sein. Ein besonders krasses Mißverhältnis existiert in den Fällen, in denen biochemisch-strukturelle Gewebsveränderungen mit pathologischen Beanspruchungsformen zusammentreffen. Die in einem solchen Fall sicherlich frühzeitig auftretende Gelenkschädigung dürfte durch rasche Progredienz zu hochgradiger Arthrose führen.

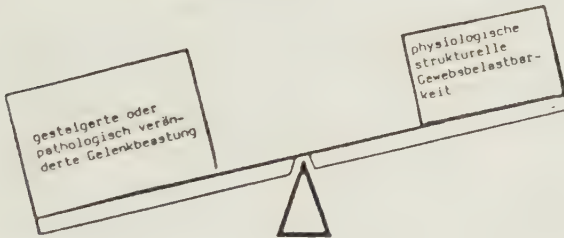
An der Erhaltung des Gleichgewichts zwischen Gewebsbelastung und -belastbarkeit ist im wesentlichen Maße auch die Synovialflüssigkeit beteiligt. Weist sie qualitative oder quantitative Veränderungen auf, kann ihre Schutzfunktion im Gelenk reduziert sein oder entfallen und vorher physiologische Beanspruchungsformen werden dadurch zu traumatisierenden Überbelastungen für den Gelenkknorpel.

Einheitlich ist bei der Entstehung aller Arthroseformen, daß ein fortgesetztes Mißverhältnis zwischen der

Bedeutung der Störung des Gleichgewichtes zwischen funktioneller Gelenkbelastung und struktureller Belastbarkeit eines Gelenkes für die Ausbildung degenerativer Gelenkveränderungen



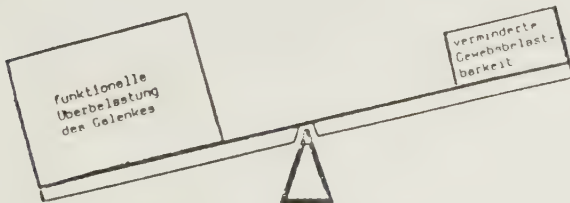
a) Gleichgewicht zwischen Belastung und Belastbarkeit



b) Störung des Gleichgewichts durch funktionelle Überbelastung



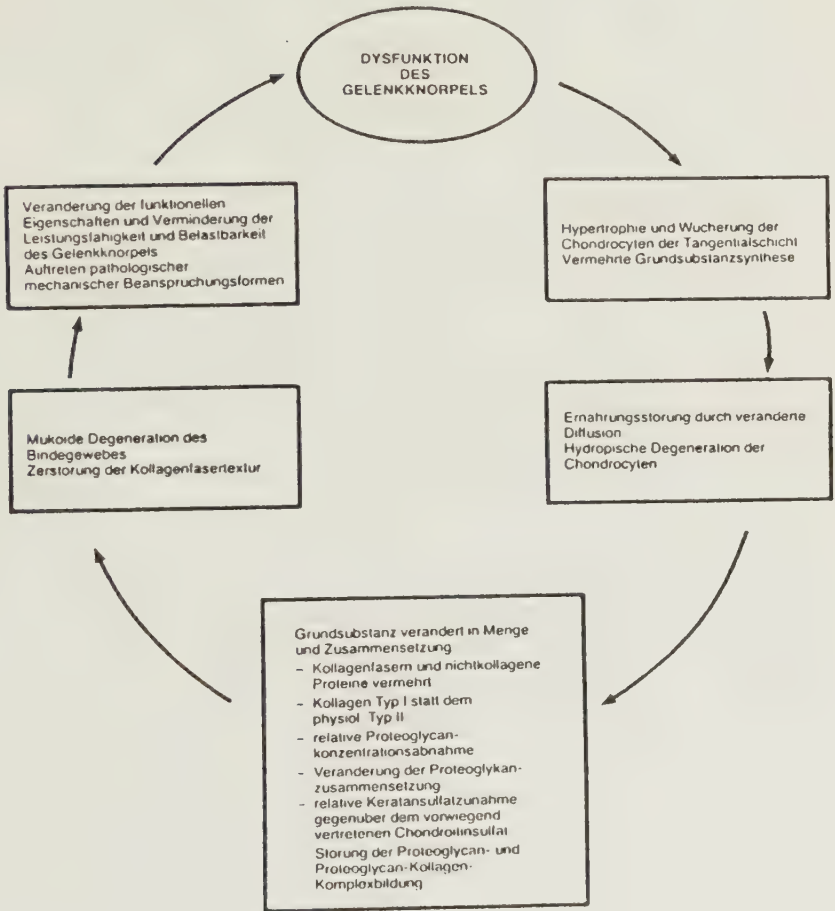
c) Störung des Gleichgewichts durch verminderte Gewebsbelastbarkeit



d) Störung des Gleichgewichts durch gleichzeitiges Auftreten von funktioneller Überbelastung und verminderter Belastbarkeit des Gelenks

einwirkenden mechanischen Belastung und der Leistungsfähigkeit des Gelenkknorpels zunächst für die Chondrozyten im Sinne einer Adaptation den Anreiz zu gesteigerter Synthese von Proteoglykanen und Kollagenfaserproteinen darstellt. Dadurch rücken die Zellen weiter auseinander und über eine Verdickung der Grenzschicht zum Gelenkspalt zeichnen sie sich bei der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung in den entsprechenden Bereichen nicht mehr in der sonst zelltypischen Mulden- oder Hügelform ab. Gleichzeitig werden über diese Grundsubstanzvermehrung die Diffusionsstrecken der Nährsubstanzen aus der Gelenkhöhle zu den Chondrozyten länger und die hypertrophierten und teilweise auch in Brutkapselform proliferierten zellulären Gewebsbestandteile geraten in einen Versorgungsengpaß, der den Ausgangspunkt für die degenerativen Gewebsveränderungen bildet. Die anfänglich druckbedingte adaptive Gewebsvermehrung setzt nun wiederum die Toleranzgrenze des Gelenkknorpels bezüglich auf ihn einwirkender Belastungen herab. Je nach Ausmaß der funktionellen Belastung kann das Gewebe nun direkt durch mechanische Zerstörung von kollagenen Faserstrukturen und Proteoglykanen, sowie von Knorpelzellen geschädigt werden, oder die Chondrozyten gehen an ihrer Mangelsituation zugrunde. Der Effekt ist in beiden Fällen der gleiche: Über verminderte und veränderte Syntheseleistung, sowie über Freisetzung lysosomaler Enzyme aus den zerstörten Chondrozyten kommt es

## Biochemische Pathogenese der Arthrose



zu Veränderungen von Menge und Zusammensetzung der Grundsubstanz. Es werden vermehrt Nichtkollagenproteine und Kollagen vom Typ I an Stelle des physiologischen Kollagen vom Typ II, sowie in reduziertem Maße Proteoglykane und dabei vorwiegend das sonst weniger auftretende Keratansulfat synthetisiert.

Diese qualitativen und quantitativen Veränderungen des Kollagens und der Proteoglykane führen über eine zusätzlich auftretende Störung der Proteoglykan- und Proteoglykan-Kollagen-Komplexbildung und einen sich an eine initial vermehrte Wassereinlagerung anschließenden Wasserverlust zur Veränderung der funktionellen Eigenschaften des Gelenkknorpels und zu weiterer Verminderung seiner Belastbarkeit. Der Verlust an Proteoglykanen und Wasser macht das Gewebe empfindlicher gegenüber einwirkenden Druckbelastungen, während die Veränderung und Reduktion der Kollagenfasern die Zugfestigkeit des Gelenkknorpels herabsetzt. Mit diesem Elastizitätsverlust und der Verminderung des Gewebszusammenhaltes treten pathologische Druck- und Scherkräfte auf, die den Gelenkknorpel weiter schädigen und später entsprechende Umbauvorgänge am subchondralen Knochen nach sich ziehen (nach SANDRITTER 1981).

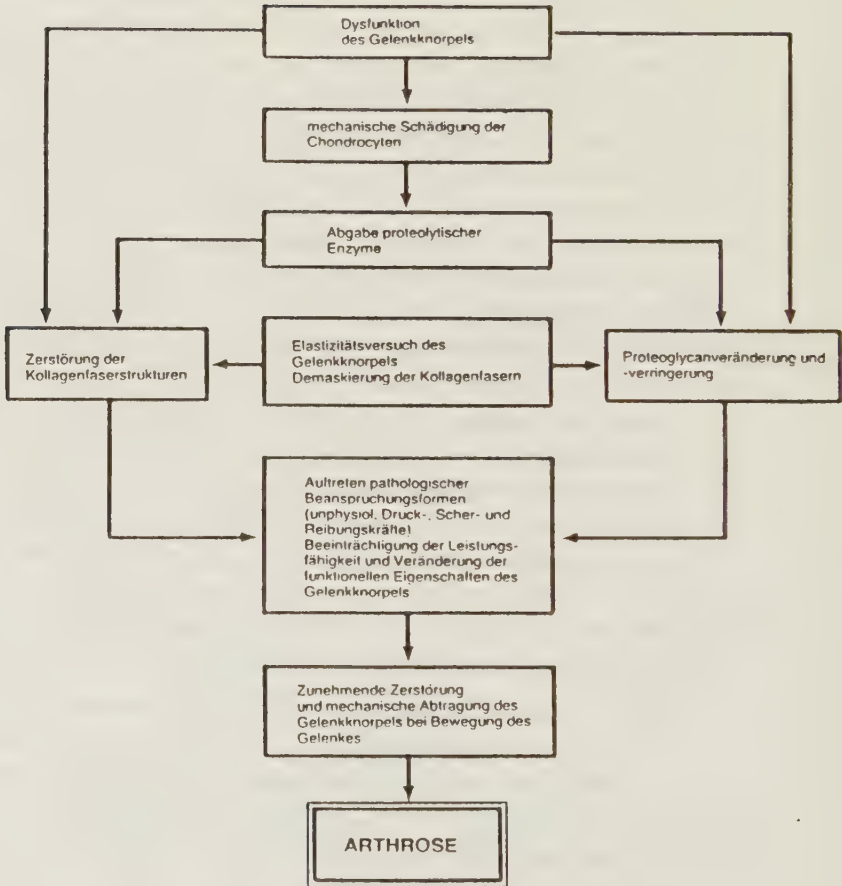
Die beschriebenen Veränderungen führen im Sinne eines circulus-vitiosus zum Ausgangspunkt des ganzen Geschehens zurück, nämlich zum Ungleichgewicht zwischen Funktion und Struktur, zwischen

funktioneller Beanspruchung und struktureller Beanspruchbarkeit des Gelenkknorpels, nur daß nach jedem Durchlaufen dieses Kreises das Mißverhältnis größer und das Ausmaß der Schädigung schwerwiegender ist.

In gleicher Weise wie die hier beschriebenen Pathomechanismen durch chronische Überlastung ausgelöst werden können, kann der zur Zerstörung der Gelenkflächen führende circulus auch durch akute mikrotraumatische Gewebsschädigung mit Faserzerreißen und Zerstörung von Chondrozyten in Gang gebracht werden. Die Faserrupturierungen erlauben dabei den Austritt von Proteoglykanen aus dem Gewebsverband, wie diese wiederum auch durch freigesetzte knorpelzelleigene Enzyme abgebaut und infolge der eingeschränkten synthetischen Aktivität der verbliebenen Chondrozyten nicht in ausreichender Menge neu gebildet werden können. Das mechanisch ausgelöste Zerstörungswerk wird nun wiederum auf biochemischer Ebene fortgesetzt und verstärkt. Dieser Verlust amorpher Grundsubstanz bewirkt eine Demaskierung und Freilegung oberflächlicher Kollagenfaserstrukturen, die nun wiederum im Zusammenspiel mit der herabgesetzten mechanischen Gewebsbelastbarkeit anfälliger für Schädigung durch angreifende Reibungs- und Scherkräfte sind.

Möglicherweise stellt der Proteoglykanverlust des geschädigten Gelenkknorpels auch den auslösenden Reiz für die in der Peripherie des betreffenden Bezirkes auftretende Zellproliferation mit Ausbildung von Knorpelzellhaufen, sogenannten Clustern oder Brutkapseln, dar (MOHR 1978). Die Schwefelaufnahme die-

## Biomechanische Pathogenese der Arthrose



ser dichtgedrängt liegenden Zellen ist dabei erhöht (MANKIN 1969), was auf eine gesteigerte Grundsubstanzsyntheseleistung schließen läßt. Die dichte Lagerung der Zellen in den Clusterbildungen spricht jedoch gegen eine Grundsubstanzvermehrung in direkter Umgebung der Zellhaufen, es wird vielmehr eine Verminderung von Proteoglykanen vorgefunden. Der katabole Stoffwechsel scheint hierbei also zu überwiegen, so daß diese Zellproliferationen nicht zur Regeneration des Gewebes beitragen, sondern im Gegenteil gewissermaßen ihr Muttergewebe verzehren (COTTA und PUHL 1976).

Es wird angenommen, daß die bei der Arthrose auftretenden enzymatischen Zerstörungsprozesse zumindest anfänglich über infolge von Chondrozytenveränderungen freigesetzte, knorpelige Enzyme vermittelt werden, und also nicht, wie für die chronische Polyarthrititis nachgewiesen, von Makrophagen und Histiocyten, sowie von Fibroblasten, Synoviozyten eines Pannusgewebes oder der Synovialflüssigkeit hervorgerufen werden (MOHR und MENNINGER, im Druck). Die proteolytische Aktivität der granulocytären Enzyme in der Synovialflüssigkeit soll dabei unter Normalbedingungen durch Seruminhibitoren blockiert sein (OHLSSON 1975). Ähnlich wie die angeführten Zellen besitzen die Chondrozyten nämlich auch Enzyme für den Abbau von Proteoglykanen (MALEMUD u.a. 1978) (EHRlich u.a. 1978). Dabei sollen zunächst hauptsächlich Proteasen, insbesondere Cathepsin D in den Knorpelzellen selbst und nach eingetretener Zellschädigung auch in ihrer unmittelbaren Umgebung den

Abbau von Proteoglykanen und Glykoproteinen einleiten. Inwiefern an diesem Prozeß noch weitere Abbauenzyme wie Elastasen, Kollagenasen, Hexosaminidasen und weitere Proteoglykanasen beteiligt sind, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig geklärt (HOWELL 1975).

Über diese Vorgänge kommt es zu einem vermehrten Umsatz der Proteoglykane (RADI 1980) und auch der kollagenen Fasern (FLOMAN u.a. 1980), wobei jedoch insgesamt der katabole Effekt überwiegen soll. Daraus resultiert eine verminderte Anfärbbarkeit der betroffenen Areale mit Safranin O, die zudem in Beziehung zur Zellzahl der jeweiligen Region stehen soll (SHAPIRO und GLIMCHER 1980), sowie ein umschriebener Metachromasieverlust (MOSKOWITZ 1972) im histologischen Präparat.

Durch diese enzymatischen Abbauprozesse kommt es weiterhin zu Störungen der Permeabilität des Gelenkknorpelgewebes und zu Oberflächenveränderungen. So wurde im osteoarthrotisch veränderten Gelenkknorpel initial ein deutlich erhöhter Wassergehalt nachgewiesen, der neben der Permeabilitätsstörung auch durch enzymatische Freilegung von wasserbindenden Strukturen an Fasern und Proteoglykanmolekülen der Grundsubstanz bedingt ist (HOWELL 1975).

Durch die Störung der oberflächlichen kollagenen Fasertexturen und die Abnahme der Proteoglykankonzentration im Gelenkknorpelgewebe erfährt die dadurch aufgerauhte Gelenkfläche eine Minderung ihrer funktionell-mechanischen Beanspruchbarkeit. Jede

weiterhin einwirkende Gelenkbewegung erzeugt durch das nun verstärkte Mißverhältnis von Belastung und Belastbarkeit des Gewebes weitere Faserabrisse, Erosion, Rißbildung und Ulzeration der Gelenkknorpeloberfläche und führt dadurch zu zunehmendem Knorpelabrieb (FASSBENDER 1980).

Neben der Verstärkung der schädigenden Wirkung mechanischer Einflüsse können über die entstandenen Oberflächendefekte des Gelenkknorpels nunmehr auch knorpelfremde Zellen und Abbauenzyme aus der Synovialflüssigkeit in das Knorpelgewebe eindringen (HOWELL 1975). Die Bedeutung des Einflusses dieser knorpelfremden Enzyme auf die arthrotische Gelenkknorpelzerstörung ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt, jedoch gibt es Hinweise darauf, daß die Enzyme von Leukozyten aus der Synovialflüssigkeit den Abbau von Proteoglykanen und auch von Kollagen der Knorpelgrundsubstanz vorantreiben können (RADI 1980) (COTTA 1973).

Es entsteht auf diese Weise bei aufrechterhaltener Gelenkbeweglichkeit ein sich selbst erhaltender und verstärkender Mechanismus der Knorpelgewebszerstörung mit Defektbildungen und Ablösung von Gewebsteilen bis hin zu Verdünnung und Verlust der Gelenkknorpelschicht und Freilegung unterschiedlich großer Areale von subchondralem Knochen.

Zusammengefaßt kommt es bezüglich der Entstehung der Gelenkarthrose zur Ausbildung eines circulus-vitiosus mit den drei Stationen "Zellaktivitätsänderung", "Abbau extrazellulärer Matrix" und "Zerstörung des Netzwerkes kollagener Fasern", wobei der Einstieg in

diesen Kreis an jeder Station erfolgen kann und gegenseitige Interaktionsmechanismen möglich sind (MEACHIM 1980). Mit Fortschreiten der Erkrankung wird die Zahl der Stationen im Kreis der unterschiedlichen wirksamen Pathomechanismen erweitert und das Wechselwirkungsgefüge vielschichtiger.

### 3. PATHOGENESE DER KLINISCH MANIFESTEN ARTHROSE

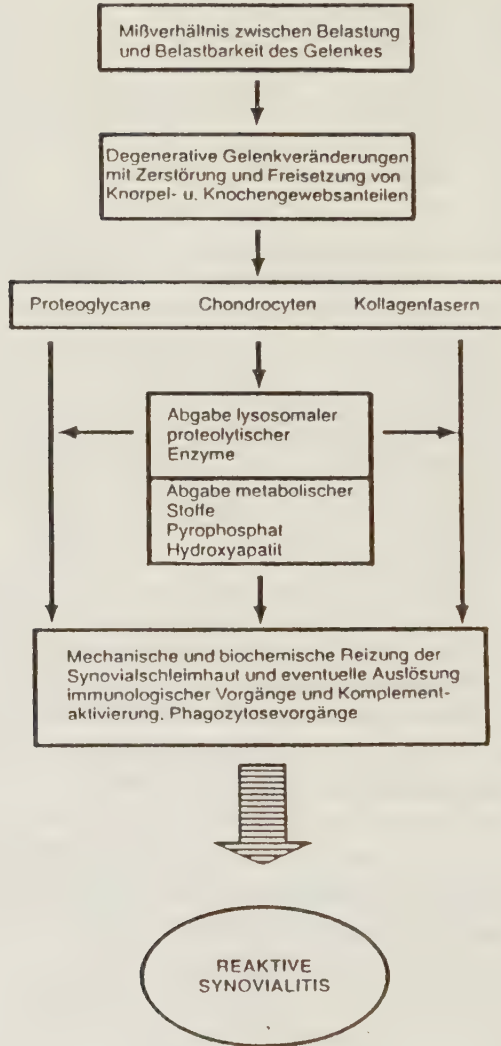
Wenn man nun bedenkt, daß - wie eingangs erwähnt - Veränderungen an den Gelenkknorpeloberflächen auch unter der Normalbevölkerung außerordentlich häufig auftreten, ohne daß Beschwerden geäußert werden, muß für das Vollbild der klinisch-manifesten Arthrose mit ihrer Schmerzhaftigkeit das Eintreten eines weiteren, die Beschwerden verursachenden Vorganges gefordert werden. Die Arthrose muß nach OTTE (1971) aktiviert werden. Unter Belastung und Bewegung werden danach von den degenerativ veränderten Gelenkflächen abgelöste Gewebspartikel und Substanzen ins Gelenklumen abgegeben und lösen eine reaktive Synovialitis aus, die die Schmerzhaftigkeit des betreffenden Gelenkes bedingt und den Arthrotiker erst zum Rheumatiker werden läßt (FASSBENDER 1980).

Insofern bestehen in diesem Stadium der Arthrose durchaus Parallelen zur Arthritis. Während die Gelenkveränderungen bei der chronischen Polyarthrititis jedoch primär entzündlich-biochemisch durch eine systemisch ausgelöste Synovialitis mit auf und

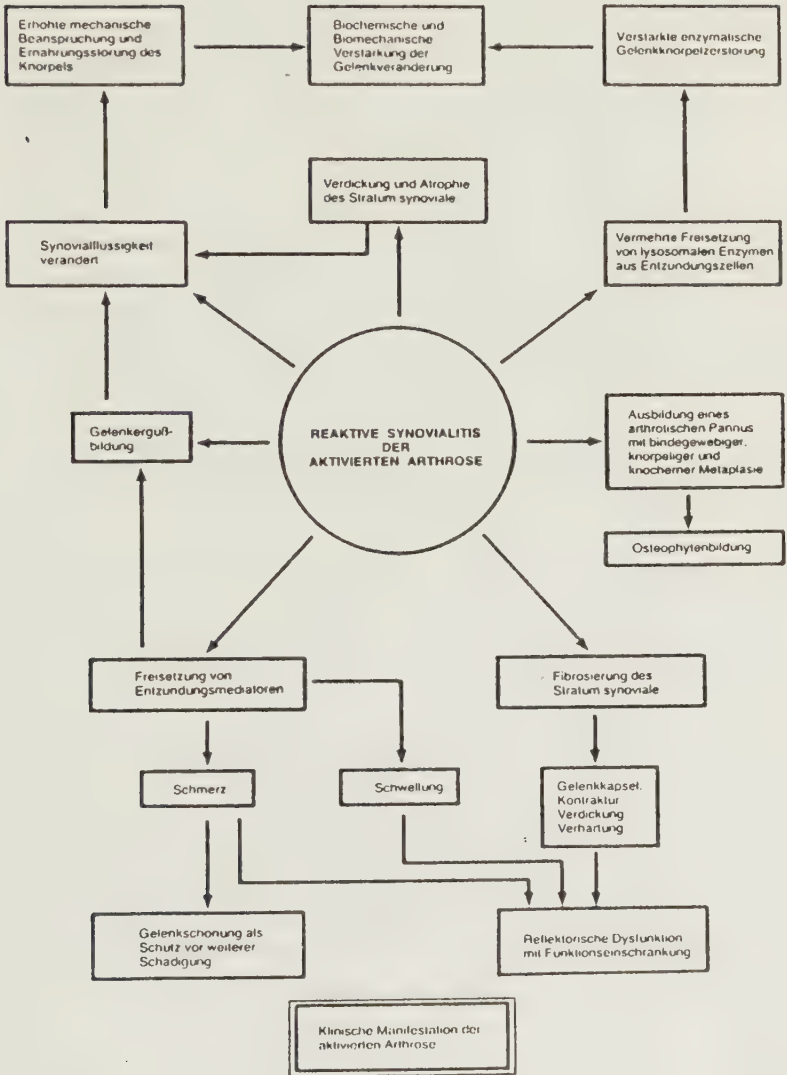
unter die Gelenkflächen vorwachsendem Pannusgewebe verursacht werden, stehen bei der Arthrose anfänglich mehr biomechanisch-degenerative Veränderungen im Vordergrund und die Entzündung der Gelenkinnenhaut tritt erst sekundär als lokaler Prozeß mit definiertem Auslösemechanismus hinzu. Die dabei sequestrierten Knorpelgewebsteile wirken als Fremdkörper und erzeugen durch mechanische und biochemische Reizung die erwähnte reaktive Entzündung der Gelenkinnenhaut. Hinsichtlich der Auslösung dieses Prozesses scheinen auch erhöhte Pyrophosphatspiegel in der Synovialflüssigkeit und ein Phosphataseanstieg in den tiefer liegenden Knorpelzellen bei Arthrosepatienten (HOWELL 1975), sowie Hydroxyapatitkristalle, die man neben Pyrophosphat in Verkalkungen des Synovialmembran und des Knorpels findet (RADI 1980), eine Rolle zu spielen. Inwiefern die in fortgeschrittenen Arthrosestadien beobachteten Lymphozyten- und Plasmazellansammlungen und damit immunologische Vorgänge für die Entstehung der entzündlichen Erscheinungen von Bedeutung sind, ist noch nicht eindeutig geklärt.

In der Folge der reaktiven Synovialitis kann eine Reihe weiterer potentieller Schädigungsmechanismen ins Spiel gebracht werden. Neben der von zerstörten Chondrocyten ausgehenden enzymatischen Gewebszerstörung kann der Gelenkknorpel nun auch von außen über eine vermehrte entzündungsbedingte Einwanderung von Leukozyten in den Ge-

Entstehungsprinzip der arthrotischen Synovialitis als Grundlage der Aktivierung und klinischen Manifestation des arthrotischen Gelenkgeschehens.



# Auswirkungen der reaktiven Synovialitis auf das arthrotische Geschehen.



lenkraum und eine gesteigerte Bildung lysosomaler Enzyme seitens der Gelenkschleimhautzellen auf enzymatischem Wege geschädigt werden. Da in den Entzündungszellen teilweise eine Kollagenase nachgewiesen werden konnte, kann es in diesem Stadium der Arthrose neben Zerstörung der amorphen Grundsubstanz auch zu enzymatischem Abbau des Knorpelkollagens kommen, wodurch das Gewebe eine weitere Verminderung der funktionellen Belastbarkeit und vor allem der Zugfestigkeit der Tangentialschicht erleidet. Die dadurch begünstigte Entstehung von Oberflächenaufrauhungen und Substanzdefekten vergrößert ihrerseits wieder die Angriffsfläche für vom Gelenklumen einwirkende Aggressoren, wie die fortgesetzte mechanische Zerstörung von Chondrocyten weiter knorpelige Enzyme für die Autodestruktion des Gewebes freisetzt.

Im Rahmen der Synovialitis kann es ferner zu Ernährungsstörungen des Gelenkknorpels über die Synovialflüssigkeit kommen. Zum einen führt die entzündungsvermittelte intraartikuläre Ergußbildung zu einer Überdehnung der Gelenkkapsel und zur Kompression von Kapselgefäßen, so daß infolge der daraus resultierenden Minderdurchblutung eine Einschränkung des Nährstoffaustausches auftritt. Auch oedematöse Verdickung und narbige Bindegewebeinlagerungen können auf Dauer in gleicher Weise wirksam werden, da dadurch die Diffusionsstrecken in der Gelenkkapsel vergrößert werden.

Weiterhin kann über die Vermehrung des intraartikulären Flüssigkeitsvolumens, sowie über entzündungsabhängige qualitative Veränderungen der Synovialflüssigkeit eine Behinderung der Nährstoffpassage und des Stoffaustausches zwischen der Gelenkkapsel und dem Gelenkknorpel eintreten. Entzündungsbedingte Veränderungen der Synovialflüssigkeit können zudem zu einer Beeinträchtigung der Gelenkschmierung führen. Insgesamt resultiert aus diesen im Rahmen der reaktiven Synovialitis auftretenden Einzelstörungen eine Einschränkung der Funktion und eine Verschlechterung der Trophik des arthrotischen Gelenkes. Im sich gegenseitig unterstützenden und verstärkenden Zusammenwirken von mechanischen und enzymatisch-biochemischen Zerstörungsprozessen führt der progrediente arthrotische Prozeß im Spätstadium zur vollständigen Zerstörung und Abtragung der Gelenkknorpelschicht und je nach Art und Ausmaß der präarthrotischen Deformität zur Freilegung unterschiedlich großer Areale von subchondralem Knochen (nach COTTA und PUHL 1976).

Im weiteren Verlauf der Arthrose können neben der Zerstörung des Gelenkknorpels auch Veränderungen an den anderen Strukturen der anatomisch-funktionellen Gelenkeinheit auftreten. Die Ausbildung eines von den Grenzbereichen Gelenkknorpel-Synovialschleimhaut ausgehenden arthrotischen Pannusgewebe kann die Grundlage für eine über knorpelig-knöcherne Metaplasie ablaufende Osteophyten-

bildung darstellen, die zur eigentlichen, für die Arthrosis deformans namengebenden Deformierung der Gelenkflächen führt und zusammen mit der Entrundung der Gelenkränder oft erster röntgenologischer Hinweis auf das Vorliegen einer Gelenkarthrose ist (STOTZ 1976).

Synchron zum Fortschreiten der Zerstörung und des Abriebs des Gelenkknorpels treten am subchondralen Knochengewebe aufgrund veränderter mechanischer Belastung Umbauvorgänge in Form von Sklerosierung und Verdichtung mit Verdickung der Spongiosabälkchen und vermehrter Kalksalzeinlagerung auf. Nach der vollständigen Abtragung der überdeckenden Gelenkknorpelschicht wird im Spätstadium der Arthrose mit der Ausbildung einer subchondralen Knochenglatze eine sogenannte eburnisierte Knochenoberfläche sichtbar. Dieser freigelegte Knochen ist als Gelenkfläche jedoch minderwertig und den funktionellen Belastungen nicht gewachsen. Bei fortgesetzter Gelenkbewegung wird diese oberflächenbildende Knochenlamelle teilweise abgerieben und es kommt im Rahmen arthrotischer Gelenkveränderungen von Schweregrad IV zur Eröffnung subchondraler Markräume mit Ausbildung von mit Gewebsdetritus angefüllten Geröllzysten (FASSBENDER 1980).

Auch kann es in der Spätphase der Arthrose von diesen eröffneten Knochenmarkräumen, wie auch teilweise von alteriertem Gelenkknorpelgewebe aus, zur Bildung eines zell- und kollagenfaserreichen Ersatzgewebes kommen. Von den Markräumen kann dabei knospenartiges Granulationsgewebe auf die Gelenkfläche vorwachsen, das sich in Bindegewebe mit höherem Fasergehalt und

# ENTWICKLUNG DER ARTHROSIS DEFORMANS

## GRAD

## VERÄNDERUNGEN

I  
= Frühphase

Aufrauhung der Oberfläche des Gelenkknorpels durch Demaskierung und Auffaserung = Fibrillation

Faserzerreißen

Faserabhebungen (zipfelig-faserig)

Schichtabhebungen (strang- und bandförmig, lappig und schalenförmig)

Spaltbildungen

II  
= Übergangsphase  
= Intermediärphase

Erosion der Gelenkknorpeloberfläche  
Bildung tiefer Risse und Fissuren  
Usurierung und Ulzeration

Defektbildung der Gelenkknorpelschicht durch Abrieb und Ablösungen von Gewebsteilen

In Randbereichen der Defekte Brutkapselbildung

III  
= Spätphase

Vollkommene Zerstörung und Abtragung des Gelenkknorpels

Ausbildung einer subchondralen Knochenglatze mit Freilegung einer hyperostotisch umgebauten sklerosierten Knochenoberfläche

Ausbildung von Geröllzysten und Nekroseherden

IV  
= Spätphase

Zerstörung der freigelegten subchondralen Knochencompactadeckschicht

Eröffnung der subchondralen Markräume

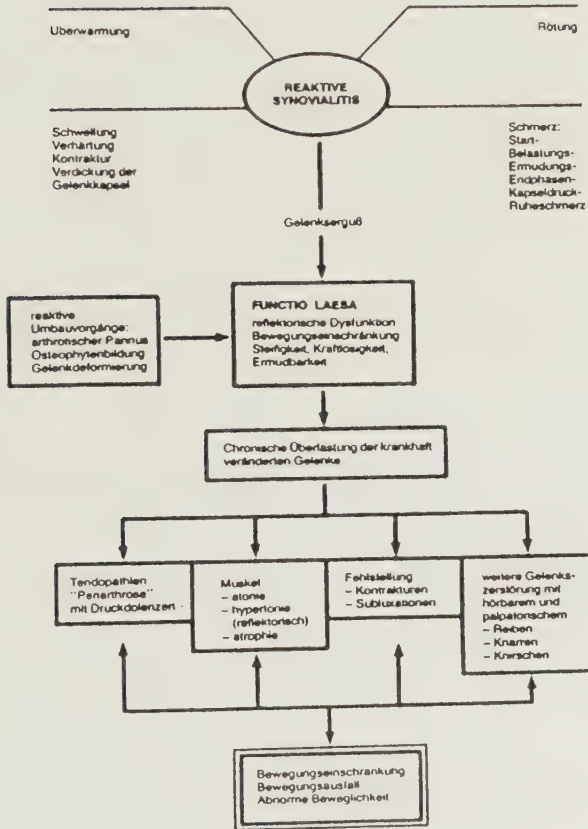
Vorwachsen von Granulationsgewebe auf die zerstörte, knorpellose Gelenkfläche

Evtl. Ausbildung bindegewebiger oder faserknorpeliger Regenerate auf der Gelenkfläche

teilweise auch metaplastisch in Faser- oder Hyalin-  
knorpel umwandeln kann. Bei erhaltener Gelenkbeweg-  
lichkeit wird dieses empfindliche Gewebe jedoch auf-  
grund der fehlenden Widerstandsfähigkeit ständig  
wieder mechanisch abgetragen. Makroskopisch impo-  
nieren diese Stellen als rote Punkte oder Flecken  
in der freigelegten Knochenoberfläche (OTTE 1980).

Bei fortgeschrittener Arthrose treten im Gelenkbe-  
reich weiterhin Veränderungen an Gefäßen, an Musku-  
latur und Sehnen, sowie an der Gelenkkapsel auf.  
Die mit einer anfangs entzündlichen Schwellung und  
einer später auftretenden narbigen Kontraktur der  
Kapsel, einer reflektorischen Hyper- oder Atonie,  
beziehungsweise Atrophie der Muskulatur einhergehen-  
den Prozesse sind zusammen mit der über Entzündungs-  
mediatoren vermittelten Schmerzhaftigkeit des ent-  
zündeten arthrotischen Gelenkes, sowie dem entzün-  
dungsbedingten Gelenkerguß und der oben angeführ-  
ten knöchernen Randwulstbildung im Gelenkbereich  
für die Bewegungseinschränkung und die reflektori-  
sche Dysfunktion des arthrotisch veränderten Gelen-  
kes verantwortlich. Diese klinischen Manifestatio-  
nen der Arthrose sind meist Hinweis auf hochgradi-  
ge degenerative Gelenkveränderungen, die über voll-  
ständigen Bewegungsausfall beziehungsweise abnorme  
Beweglichkeit des Gelenkes, sowie über Fehlstellun-  
gen zu einer völligen Dekompensation der anatomisch-  
funktionellen Einheit "Gelenk" führen können (nach  
WAGENHÄUSER 1971 ).

# Klinische Symptomatik der aktivierten Arthrose unter Berücksichtigung der ursächlichen Faktoren



# XI. RASTERELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ANDERER AUTOREN AN ARTHROTISCHEM GELENKKNOPPEL ---

Neben den oben beschriebenen Untersuchungen der Oberflächenbeschaffenheit von normalem Gelenkknorpel wurde von unterschiedlichen Forschern die Methode der rasterelektronenmikroskopischen Oberflächenuntersuchung schon seit Beginn der 70er Jahre zur Betrachtung arthrotischer Gelenkknorpeloberflächen angewandt und somit das morphologische Substrat dieser klinisch so bedeutsamen, degenerativen Gelenkveränderung erstmals in wirklichkeitsgetreuer Weise dargestellt.

MC CALL stellte bereits in einer Arbeit aus dem Jahre 1968 den rasterelektronenmikroskopischen Gelenkknorpelbefunden von jungen Spendern die stark arthrotisch veränderte Gelenkfläche einer 65jährigen Frau mit zerstörter Oberfläche gegenüber.

COTTA und PUHL veröffentlichten 1970 rasterelektronenmikroskopische Befunde unterschiedlicher Gelenkknorpelpräparate von Individuen im Alter von 4 Tagen bis 71 Jahren. Neben Normvarianten in Abhängigkeit von der unterschiedlichen Belastung unterschiedlicher Gelenke und Gelenkareale und vom Alter des entsprechenden Individuums, finden wir in dieser Arbeit auch in variabler Ausprägung veränderte Gelenkknorpeloberflächen bis hin zur deutlichen Coxarthrose. Dabei betonen die Autoren, daß eine eindeutige Abgrenzung von reinen Altersvorgängen gegenüber pa-

thologischen degenerativen Veränderungen oft nicht sicher möglich sei.

Als deutliche Zeichen arthrotischer Oberflächenveränderungen beschreiben sie Aufrißstellen der glatten Oberflächendeckschicht mit teilweise überhängenden Abhebungen und auch an makroskopisch völlig gesund und unverändert erscheinendem Knorpel flache kraterförmige Einsenkungen und Defektbildungen mit Randwällen. Bei schwereren tiefgreifenden Gelenkknorpeldefekten entsteht nach Meinung der Autoren im Defektbereich zapfen- und leistenförmig vorwachsendes Gefäßbindegewebe.

Sich auf die Befunde dieser Arbeit stützend, untersuchte PUHL ebenfalls 1970 die Knorpeloberfläche von kurzzeitig ruhiggestellten Kniegelenken mit prolongierter Ergußbildung. Die an diesen Gelenkknorpelpräparaten beobachteten disseminierten, schalenförmigen Oberflächendefekte von Zellgröße führten beim Autor bezüglich der Aetiologie dieser Schädigung zu der Ansicht, daß es sich hierbei um lysosomal-enzymatische Knorpelgewebsauflösung durch Auflagerung von im Reizexsudat reichlich vorhandenen Leukozyten auf die Knorpeloberfläche handelt. Diese distinkten Veränderungen werden vom Autor bereits als präarthrotische Deformität eingestuft.

In der Arbeit von REDLER und ZIMNY (1970) finden sich neben Befunden und Normalknorpelpräparaten und Aussagen über die Morphologie von Synovialflüssigkeitsniederschlägen auf Gelenkflächen auch Beobachtungen an Knorpeloberflächen von Gelenken mit Chondromalazie, Arthrose und rheumatoider Arthritis.

Dabei beschreiben sie zahlreiche Oberflächenrisse unterschiedlicher Größenordnung, aufgeraute und zerfaserte Bezirke mit blattartigen Knorpelresten und seilartig knotig-geschwollenen Faserbündeln in den degenerativ veränderten Arealen und pannusartige Auflagerungen auf den entzündlich-rheumatischen Gelenkknorpeloberflächen.

1971 veröffentlichte REFIIOR rasterelektronenmikroskopische Befunde über die altersabhängigen Veränderungen der Meniscusoberfläche. Während er an Präparaten junger Spender lediglich eine mehr oder weniger stark ausgeprägte faltige Längsstrukturierung mit unregelmäßig über das Präparat verteilten, hügelartigen Vorwölbungen bemerkte, die mit zunehmendem Alter nicht mehr anzutreffen waren, konnte er an Meniscusoberflächen älterer Individuen partielle Zerstörungen dieser längsgerichteten Wulststrukturen mit Kraterbildungen und zerrissenen und teilweise abgehobenen Kollagenfaserbündeln als Zeichen beginnender degenerativer Veränderungen nachweisen.

PUHL und IYER (1973) demonstrierten ausgehend von Normalbefunden drei mögliche Wege der initialen pathologischen Gelenkknorpelveränderung. Zum einen die Möglichkeit der traumatischen Schädigung und zum anderen zwei Formen von enzymatischen Zerstörungsprozessen, von Granulozyten der Synovialflüssigkeit, beziehungsweise von zerstörten Chondrocyten ausgehend. Sie wie-

sen weiterhin darauf hin, wie es auf der Grundlage dieser anfänglich umschriebenen Veränderungen durch weitere mechanische und enzymatische Gewebsalteration zu vollständiger Zerstörung des Gelenkknorpels mit Freilegung des subchondralen Knochens kommen kann.

REDLER (1974) beschreibt neben Befunden an unverändertem Gelenkknorpel eine Reihe von arthrotischen Oberflächenveränderungen wie Auffaserungen und Abhebungen, knotige Verdickungen und Gewebsanhäufungen, sowie unterschiedlich große Risse und Kraterbildungen. Neben zugrundegegangenen Knorpelzellen werden auch solche erwähnt, die sich in offensichtlich noch vitalem Zustand in unregelmäßigen Reihen und Haufen angeordnet haben. Die beschriebenen Veränderungen werden in aetiologischer Hinsicht auf das Einwirken exzessiver Zug- und Scherkräfte, die zu Zerreißen von Kollagenfasertexturen und zu nachfolgendem Verlust von Knorpelgrundsubstanz geführt haben sollen, zurückgeführt.

Mit unterschiedlichen Methoden wurde von LONGMORE und GARDNER (1975) die altersabhängige Morphologie von Gelenkknorpeloberflächen untersucht, wobei sie neben Normalbefunden ebenfalls Auffaserungen und Zerreißen an den Gelenkflächen älterer Individuen nachweisen konnten. Sie unterscheiden dabei zwischen rein altersabhängigen, umschriebenen Veränderungen und progressiven Zerstörungsprozessen im Rahmen eines arthrotischen Geschehens.

Spezielle, mit Hilfe des Rasterelektronenmikroskops durchgeführte Erforschung der Morphologie von Chondrocyten in gesunden und in pathologisch verändertem Gelenkknorpel wurde von ZIMNY und REDLER durchgeführt. Sie beurteilten dabei die gesunden, vitalen Chondrocyten als runde oder ovale Gebilde mit glatter Oberfläche, die in enger Beziehung zur umgebenden Grundsubstanz stehen, während ihnen die Zellen des degenerativ veränderten Gelenkknorpel unregelmäßig konturiert und von rauher, gekörnter Oberfläche und zudem meist geringer Größe erschienen.

Die Auswirkungen von Zelluntergängen auf das vitale Knorpelgewebe wurden von SIMON und Mitarbeitern (1976) an Kaninchen gelenken, in denen umgrenzte Gebiete experimentell gefroren wurden, mit unterschiedlichen Methoden erforscht. Die nach 12 Monaten durchgeführten rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten dabei an der gefrorenen Präparatstelle Oberflächenaufbrüche mit Freilegung der darunterliegenden Strukturen, sowie ein durchgezeichnetes Muster von verdickten, unregelmäßig verlaufenden Faserstrukturen. Zusammen mit den Ergebnissen der anderen Untersuchungstechniken schlossen sie, daß der Tod von Chondrocyten klassische degenerative Gelenkknorpelveränderungen auslösen könne, so daß diesem Prozeß neben Veränderungen der kollagenen Faserstrukturen

und der Matrix eventuell bei der Entstehung der Arthrose in menschlichen Gelenken wesentliche Bedeutung zuzukommen scheint.

In einem Artikel von FASSBENDER (1980) über die Pathologie der Arthritiden und Arthrosen finden wir rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Gelenkflächenpräparaten, die den Übergang von homogener Gelenkknorpeloberfläche zu Bereichen mit Demaskierung und Auffaserung und die Freilegung von subchondralem Knochen in einem weitgehend aufgefaserten und erodierten Gelenkknorpelbezirk erkennen lassen.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen raster-elektronenmikroskopischen Untersuchungsergebnisse über physiologische und pathologisch-veränderte Gelenkknorpeloberflächen und der bisherigen Erkenntnisse über die Funktion, Ernährung und Regenerationsmöglichkeit von Gelenkknorpel und über die Mechanismen der Arthroseauslösung und -entwicklung, war es unser Ziel, mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie zu untersuchen, in welchem Maße Gelenkknorpel von Kaninchenfemurkondylen unter unterschiedlich gestaltetem und ausgeführtem partiellem Gelenkersatz mit Silikonkautschukteilprothesen belastbar ist und in welchem Umfang und welcher Form unter funktionell ungünstigeren Bedingungen degenerativ-arthrotische Veränderungen des Gelenkknorpelgewebes auftreten.

#### Fragestellung:

Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen über die Belastbarkeit des Gelenkknorpels und die Morphologie auftretender, arthrotischer Veränderungen unter partiellem Gelenkflächenersatz mit Silikonkautschukprothesen.

## C. MATERIAL UND METHODE

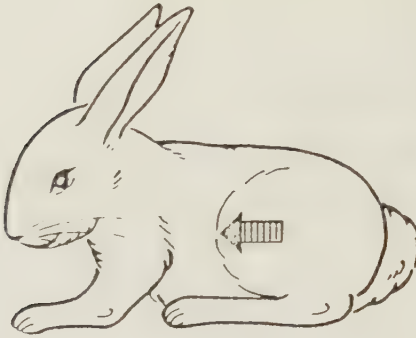
### I. Untersuchungsmaterial

Um die Belastbarkeit des Gelenkknorpels in der Artikulation mit prothetischem Teilgelenkflächenersatz durch Silikonkautschukprothesen unterschiedlicher Ausführung untersuchen zu können, wurden an einer Reihe von 17 jungadoleszenten Kaninchen durch Implantation einer Prothese, je nach Prothesengestaltung, unterschiedlich starke, präarthrotische Bedingungen in den einzelnen Gelenken erzeugt.

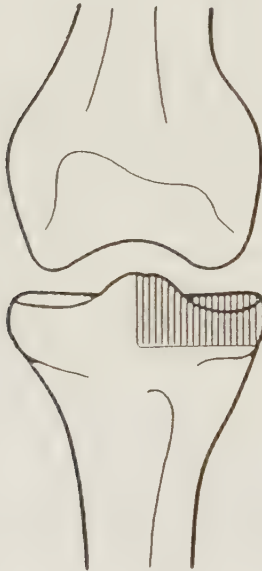
Dabei wurde bei jedem Versuchstier jeweils an einem Kniegelenk die mediale Tibiagelenkfläche nach Meniscusentfernung durch Silikonprothesen unterschiedlicher Beschaffenheit ersetzt. Die verwendeten Silikonprothesen wiesen dabei unterschiedliche Größe, Dicke und Form auf. Zusätzlich besaß die Prothese jeweils bei einer bestimmten Anzahl von Versuchstieren eine glatte, industriell hergestellte (Silasticprothese <sup>®</sup>, Dow Corning), ebene oder leicht konkave Artikulationsfläche, oder aber infolge der bei einigen Versuchstieren intraoperativ durchgeführten Anpassung der Prothesendicke an die jeweilige Gelenksituation, eine mit dem Skalpell zugeschnittene, durch die Schnittführung mehr oder weniger unebene Oberfläche. Die Prothesen wurden dabei mit dem teilweise angeklebten Befestigungsschaft ohne weiteres Hilfsmittel in die Diaphysenmarkhöhle der Tibia eingesetzt.

Die postoperativen Prothesentragezeiten reichten von 6 bis 22 Wochen. Nach diesen Beanspruchungs-

Schema zum Abschnitt "Material und Methode"



An 17 jungadoleszenten Kaninchen wurde jeweils am linken Kniegelenk teilprothetischer Gelenkflächenersatz mit Silikonkautschukprothesen durchgeführt.  
Implantationszeiten von 6-22 Wochen.



Operatives Vorgehen:

Resektion des medialen Tibiaplateaus und Ersatz durch Silikonkautschukteilprothese.



Gestaltungsvarianten der im Versuch verwendeten Prothesen  
(Profilansicht)

intervallen wurden die Versuchstiere getötet und die Präparate unmittelbar postmortal entnommen und anschließend für die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung aufbereitet.

Zur Untersuchung gelangten dabei neben den medialen Prothesenkontaktfemurkondylen der operierten Seite und den entsprechenden Silikonprothesenartikulationsflächen auch die zu Vergleichszwecken mitentnommenen lateralen Kondylen des operierten Kniegelenks und die beiden Femurkondylen der nichtoperierten Gegenseite, die ihren natürlichen Gelenkpartner behalten hatten.

## II. Methode

### 1. Präparation:

Die Präparation erfolgte jeweils unmittelbar nach Tötung der Versuchstiere. Um Trocknungsartefakte und sonstige gewebliche Veränderungen zu vermeiden, wurden die Gelenkflächen sofort nach Eröffnung der Kniegelenkhöhle mit Fixans und während der weiteren Präparation mit Ringerlösung benetzt. Mit Ringerlösung wurden die Präparate auch vor der weiteren Aufbereitung gründlich abgespült, um anhaftende Gewebspartikel und Synovialflüssigkeitsniederschläge zu entfernen. Die Gelenkflächenpräparate wurden bei der Präparation, soweit möglich, entsprechend ihrer natürlichen Form und Größe hergestellt, um artefizielle Strukturveränderungen auszuschließen. Dies war in fast allen Fällen mög-

lich, da die Größe der Objektbank des Rasterelektronenmikroskops die Untersuchung von Präparaten bis zu einem Durchmesser von etwa 12 mm zuläßt.

## 2. Fixierung und Entwässerung

Im Anschluß an die Präparation wurden die Präparate je nach Größe bis zu 48 Stunden in 4%iger Glutaraldehyd-Phosphatpufferlösung von neutralem pH-Wert fixiert. Zur Entfernung von überschüssigem Glutaraldehyd wurden die Präparate nach der Fixierung etwa 12 Stunden in reinem Phosphatpuffer von ebenfalls neutralem pH-Wert gespült. Daran schloß sich die Entwässerung der Präparate in aufsteigender Acetonreihe mit aufeinanderfolgenden, jeweils etwa halbstündigen Spülungen in Aceton-Wasser-Mischungen von 50%, 70%, 80%, 90% und abschließender dreimaliger Entwässerung in reinem Aceton an. Falls durch äußere Umstände bedingt, kurzfristige Aufbewahrung der Präparate notwendig war, erfolgte diese auf der Stufe des 70 %igen Acetons.

## 3. Trocknung

### a) Critical-Point-Trocknung:

Nach abgeschlossener Entwässerung wurden die Präparate zum überwiegenden Teil der gewebsschonenden Critical-Point-Trocknung in einer Trocknungsanlage der Firma BOMAR zugeführt. Das zu Beginn des Trocknungsvorgangs zur Vermeidung von Trocknungsartefakten acetondeckte Präparat wurde dabei zur Entfernung des Acetons jeweils etwa fünfzehnmal mit flüs-

sigem Kohlendioxid gespült. Darauf folgte die Trocknung der Präparate bei einem Druck und einer Temperatur oberhalb des kritischen Punktes von Kohlendioxid im Phasendiagramm.

Bei der Critical-Point-Trocknung wird Gewebeschädigung durch trocknungsbedingte Oberflächenspannungen dadurch vermieden, daß man bei der Trocknung den kritischen Punkt des jeweiligen Mediums im Phasendiagramm hinsichtlich Druck und Temperatur überschreitet. In diesem Bereich nehmen dann flüssige und gasförmige Phase des Mediums dasselbe Volumen ein. Es kann in diesem Bereich ein Übergang von einem Phasenzustand in den anderen stattfinden, ohne daß das zu trocknende Gewebe dabei durch Spannungen infolge von Volumenänderungen stärker geschädigt wird (BOYDE 1973).

#### b) Gefriertrocknung:

Um eventuell auftretende, trocknungsbedingte Strukturveränderungen abgrenzen und beurteilen zu können, wurde zu Vergleichszwecken bei einem Teil der Präparate ein weiteres, relativ gewebsschonendes Trocknungsverfahren angewandt, die Gefriertrocknung. Vor dem eigentlichen Trocknungsvorgang werden dabei die teils fixierten und teils frischen, unfixierten Präparate jeweils in flüssigem Stickstoff, beziehungsweise mit Trockeneis oder Kohlendioxidschnee schockgefroren, um Strukturveränderungen durch die bei langsamem Einfrieren auftretende Bildung größerer

Eiskristalle zu vermeiden. Bei der anschliessenden Gefriertrocknung wurden die Gewebsstücke, je nach Größe unterschiedlich lange Zeit, bis zu mehreren Tagen im Vakuum bei etwa -60 bis -70 Grad Celsius getrocknet.

Dabei kann in der Gefriertrocknungsanlage bei einem Druck, der unterhalb des Drucks von Wasserdampf liegt, die schockgefrorene Gewebsflüssigkeit unter Umgehung der flüssigen Phase aus dem Gewebe entweichen, ohne dabei wesentliche spannungsbedingte Oberflächenveränderungen zu verursachen (BOYDE 1973).

c) Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung

Nachdem die getrockneten Präparate mittels Leitsilber auf einen Objektträger aufgebracht worden waren, erfolgte nach etwa 24stündiger Antrocknungszeit im Vakuum-Exsiccator die Besputterung der Präparate mit Gold in einem Gerät der Marke "Polaron". Dabei wird das organische, nichtleitende Präparat zur Verbesserung der Leitfähigkeit und zur Vermeidung von Aufladungen mit einer Goldschicht von wenigen hundert Å Dicke versehen.

Im Anschluß daran erfolgte die Untersuchung der Präparate in einem Rasterelektronenmikroskop des Typs "Cambridge Stereoscan Mark II A". In der Objektkammer des Gerätes wurde dabei für die Untersuchung der Oberflächen ein Vakuum von  $1-3 \times 10^{-5}$  Torr erzeugt und die anliegende Spannung

wurde je nach Bedarf im Bereich von 10 - 30 KV gewählt. Die Wahl der Blende und des Neigungswinkels des Präparats gegenüber der Richtung des auftreffenden Elektronenstrahls richtete sich ebenfalls nach den untersuchungstechnischen Bedürfnissen.

# UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND METHODE

Material: Mediale Femurkondylen von Kaninchen mit teilprothetischem Ersatz der entsprechenden Tibiagelenkfläche mit Silikonkautschukprothesen. Femurkondylen der Gegenseite mit natürlichem Gelenkpartner als Vergleichspräparate; ebenfalls unterschiedliche Präparate unterschiedlicher Spender und Gelenke zu Vergleichszwecken.

## Methode:

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Präparation                                                        | unmittelbar postmortal unter ständiger Befeuchtung sowie Spülung des Präparates mit Fixierlösung und Ringerlösung                                                                                                                                |
| Fixierung                                                          | je nach Größe bis zu 48 Stunden in 4-prozentiger-Glutaraldehyd-Phosphat-Pufferlösung, pH = 7,4, Temp. um 10° C                                                                                                                                   |
| Spülung                                                            | anschließende Spülung der fixierten Präparate in reinem Phosphatpuffer, pH = 7,4, über mehrere Stunden, Temp. um 10° C                                                                                                                           |
| Entwässerung                                                       | Spülungen des Präparates in aufsteigender Acetonreihe (50%, 70%, 80%, 90%, 100%) für jeweils 20 - 30 Minuten, Temp. um 10° C; abschließend mehrmals wiederholte Spülung in reinem Aceton                                                         |
| Trocknung                                                          | a) Critical-Point-Trocknung mit CO <sub>2</sub> nach 15-maliger Spülung des Präparates<br>b) Gefriertrocknung: Schockgefrierung mit Trockeneis, CO <sub>2</sub> -Schnee, bzw. flüssigem Stickstoff auf ~ -70° C Trocknung 48 - 72 Std. im Vakuum |
| Präparatvorbereitung und Untersuchung im Rasterelektronenmikroskop | Aufbringen des Präparates auf Objektträger mit Leitsilber, Trocknung, Bepufferung mit Gold. Untersuchung des Präparats im Rasterelektronenmikroskop im Vakuum, Spannung 10 - 30 KV                                                               |

## D. ERGEBNISSE

### I. Voruntersuchungen

Zur Orientierung über die Morphologie von unveränderten Gelenkknorpeloberflächen und als Grundlage für die Beurteilung der Gelenkflächen, die im Rahmen der von uns durchgeführten Untersuchungen in gelenkigem Kontakt mit Silikonprothesen waren, wurden Vergleichsuntersuchungen an Gelenkpräparaten, bei denen keine degenerativen Oberflächenveränderungen zu erwarten waren, durchgeführt. Neben den Vergleichsfemurkondylen der verwendeten Kaninchen wurden Gelenkknorpelpräparate unterschiedlicher Gelenke von Pavianen sowie OP-Resektionspräparate vom Menschen auf ihre Oberflächenbeschaffenheit hin untersucht. Die verwendeten Präparate wurden dabei entweder direkt im Anschluß an die Entnahme aufbereitet und betrachtet oder aber zwischenzeitlich unterschiedlich lange in unfixiertem Zustand tiefgefroren, bzw. in Formalin oder Alkohol aufbewahrt. Auch wurden zum Ausschluß von Trocknungsartefakten zwei unterschiedliche Trocknungsverfahren angewandt.

Bei diesen Vergleichspräparaten ergaben sich je nach Gelenk und nach Teilbezirk innerhalb der Gelenkfläche und in gewissem Maße auch in Abhängigkeit vom Alter der jeweiligen Spender und deren Spezies zum Teil unterschiedliche

Oberflächenaspekte der Gelenkflächen. Auch konnten beim Vergleich unterschiedlich aufbereiteter Präparate feine Varianten der Oberflächenstruktur ausgemacht werden.

Im Hinblick auf diese Variationsbreite der Oberflächenstruktur von Gelenkknorpel kann es oft schwierig sein, eine eindeutige Einstufung und Abgrenzung von beginnenden pathologischen Veränderungen und von Artefakten gegenüber der unveränderten physiologischen Oberflächenstruktur zu treffen. Diese Schwierigkeiten können wenigstens in gewissem Maße nur durch quantitative Ausweitung der Untersuchungen sowie durch äußerste Sorgfalt und durch strenge Standardisierung der Aufbereitungs- und Untersuchungsmethoden umgangen werden.

#### 1. Abhängigkeit der Morphologie der Gelenkknorpeloberfläche vor der Konservierung des Präparats

Die Problematik der eindeutigen Beurteilbarkeit der Befunde berücksichtigend, kann jedoch bezüglich unserer orientierenden Vergleichsuntersuchungen wenigstens in der Tendenz festgehalten werden, daß frisch entnommene und unverzüglich aufbereitete Präparate eine geringere Anfälligkeit für Artefakte durch Schrumpfung oder Autolyse und insgesamt eine etwas homogenere Oberfläche aufweisen als Untersuchungsmaterial, das zwischenzeitlich unfixiert tiefgefroren oder in Formalin oder Alkohol aufbe-

wahrt wurde. (Abb. 1,2)

Als besonders auffällige Veränderungen fanden sich bei letzteren, unfixiert aufbewahrten Präparaten teilweise gehäuft kugelige Vorwölbungen auf der Oberfläche, die auf den postmortal erfolgten Austritt von Gewebs- oder Zellflüssigkeit durch oberflächliche Porenbildungen zurückzuführen sein dürften. (Abb. 3)

## 2. Einfluß des Spenderalters auf die Gelenkknorpelmorphologie

Ferner kann festgehalten werden, daß die Präparate älterer Spender im Vergleich zu denen jüngerer eine größere Variationsbreite der Morphologie der Oberfläche und mitunter bereits Zeichen von Abnützung und Degeneration zeigen können. (Abb. 4a, 4b)

An einem aufgrund arthrotischer Veränderungen rezezierten Präparat einer menschlichen Trapezoid-Gelenkfläche konnte als morphologische Grundlage der ausgeprägten klinischen Symptomatik eine hochgradige Knorpelzerstörung mit Freilegung des subchondralen Knochens festgestellt werden. (Abb. 5)

## 3. Morphologie der physiologischen Gelenkknorpeloberfläche

Die jeweils mitdurchgeführten Vergleichsuntersuchungen an den kontralateralen Kaninchenfemurkondylen ohne prothetischem Gelenkpartner ergaben eine z.T. deutliche Strukturierung der Oberfläche des Gelenkknorpels in Form von Vorwölbungen und

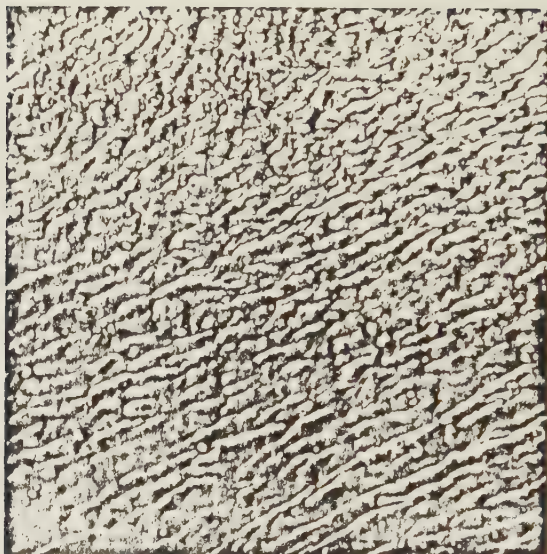


Abb.1: Homogene Oberfläche eines frisch aufbereiteten Präparats einer Kaninchenfemurkondyle. Charakteristische Oberflächenstrukturierung des Gelenkknorpels erkennbar. Vergrößerung 120fach.



Abb. 2: Faltige Oberfläche eines unfixiert längere Zeit tiefgefrorenen Präparats; evtl. Schrumpfungsartefakt. Handwurzelgelenk Pavian. Vergrößerung 70fach.

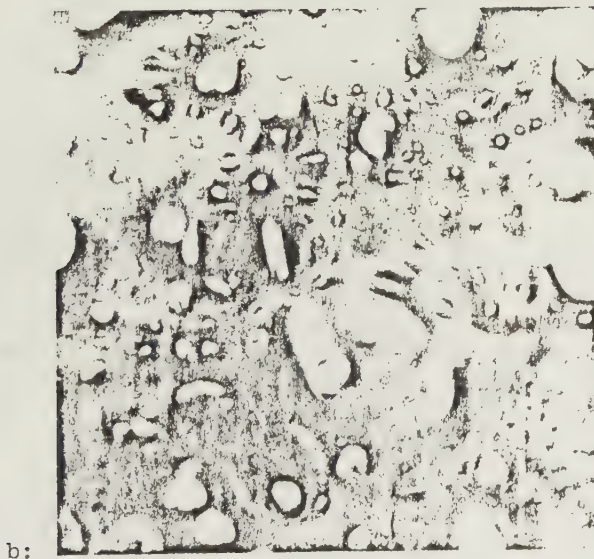
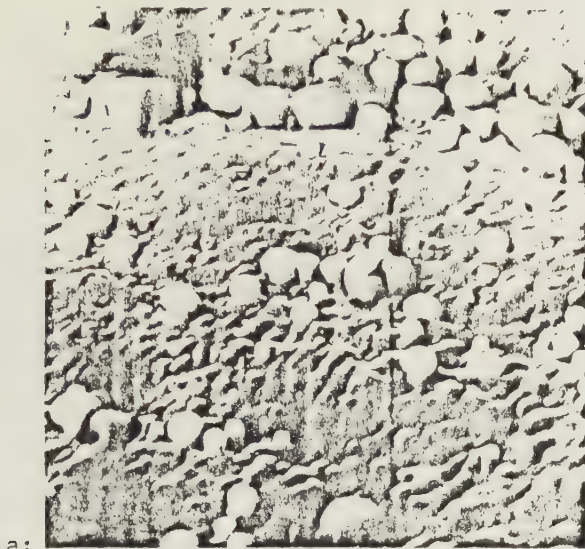


Abb. 5a, b: Pilz-, bzw. ballonförmige Oberflächenvorwölbungen infolge von postmortalem Austritt von Zellplasma und Gewebsflüssigkeit am unfixiert aufbewahrten Präparat. Handgelenk Pavian. Vergrößerung a) 1000fach. b) 1200fach. Teilweise chondrotypische Zweier- und Dreiergruppierung der bläschenartigen Auftreibungen.

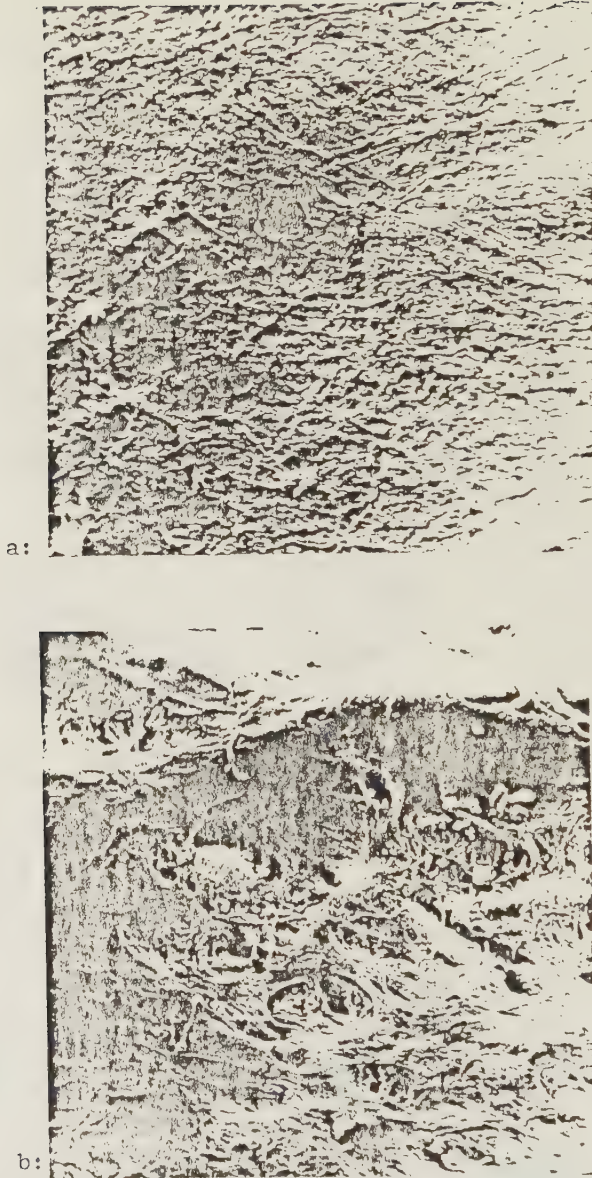


Abb. 4a, b: Unterschiedliche Oberflächenaspekte der proximalen Talusgelenkfläche eines menschlichen Resektionspräparats (69 J.). a) relativ homogene Gelenkknorpeloberfläche in randwärtigem Gelenkflächenbereich. Vergrößerung 1050fach. b) leicht degenerativ veränderte Oberfläche mit Faserdemaskierung und -rupturierungen in zentralem Gelenkflächenbereich. Vergrößerung 1000fach.

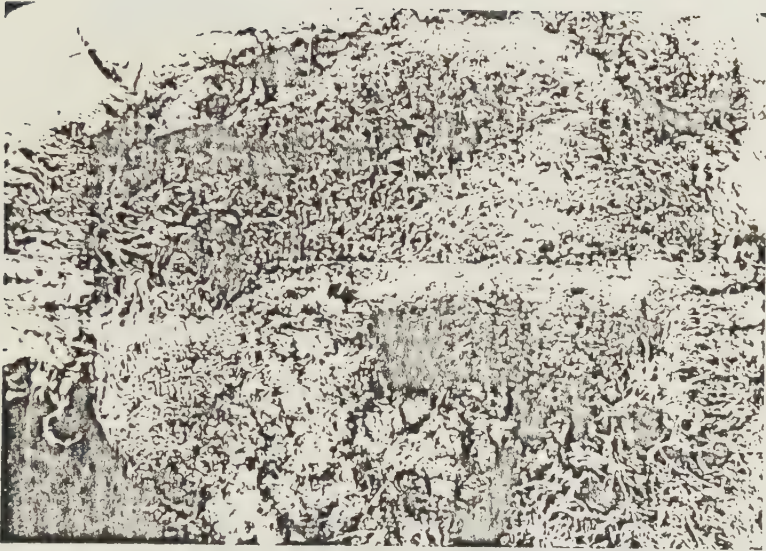


Abb. 5: Zusammengesetzte Übersichtsaufnahmen einer hochgradig arthrotisch-veränderten Gelenkfläche im Handwurzelbereich (distale Fläche des Os trapezium eines menschlichen Resektionspräparats (59 J.)). Ausgeprägte Zerstörung des Gelenkknorpels mit großflächiger Freilegung von subchondralem Knochengewebe als pathomorphologische Grundlage der deutlichen klinischen Symptomatik.  
Vergrößerung 20fach, auf die Hälfte verkleinert.

Einsenkungen und linearen Faltenbildungen unterschiedlicher Größenordnung. Diese Strukturen waren jedoch gegenüber arthrotischen Oberflächenveränderungen eindeutig als Normalbefunde abgrenzbar, da sie die Kontinuität der Oberfläche nicht störten, sondern sich nur gleichsam in weich konturierter Form in der homogenen, oberflächlichen Gelenkknorpelschicht abzeichneten, etwa vergleichbar dem Bilde einer leicht hügeligen und welligen, schneebedeckten Winterlandschaft.

Entsprechend ihrer Morphologie und Größe können die an unveränderten Gelenkknorpeloberflächen imponierenden Strukturen nach der oben erwähnten, von der Mehrzahl der mit derartigen Untersuchungen beschäftigten Autoren benutzten Einteilung der Oberflächenstrukturen von Gelenkknorpelnormalpräparaten unterschieden werden.

Bei Übersichtsvergrößerung fallen neben der als Primärstruktur bezeichneten, anatomischen Form der Gelenkfläche unregelmäßig über die Oberfläche verteilte, im Durchmesser 100 - 400  $\mu$ m messende, hügelförmige Vorwölbungen und dazwischensliegende talförmige Einsenkungen auf, die nach der oben angeführten Einteilung als Sekundärstrukturen der Gelenkknorpeloberfläche einzustufen sind. (Abb. 6)

Diesen reliefartigen Oberflächenstrukturen sind in mehr oder weniger dichter und regelmäßiger Verteilung, erst bei höheren Vergrößerungsfaktoren deutlicher erkennbare, kleine Buckel oder Mulden von

20 - 40  $\mu$ m Größe aufgelagert, die als Tertiärstrukturen bezeichnet werden. Entsprechend der von PUHL (1974) getroffenen weiteren Unterteilung unterscheiden wir reine Vorwölbungen als Tertiärstrukturen vom Typ I (Abb. 7), von Typ-II-Vorwölbungen der Oberfläche, die von einer grabenartigen Vertiefung umgeben sind (Abb. 8) und von reinen Einsenkungen der Oberfläche entsprechender Größe, die Tertiärstrukturen vom Typ III darstellen. (Abb. 9) Die strukturelle Grundlage dieser oft paar- oder gruppenweise angeordneten Tertiärstrukturen stellen oberflächlich liegende und sich durch die aus Grundsubstanz bestehende Deckschicht des Gelenkknorpels abzeichnende Chondrocyten dar. (Abb. 10)

Daneben zeigen auch als Normalbefunde einstufige Gelenkknorpeloberflächen teilweise, vor allem im Randbereich auftretende lineare und wellenförmige Strukturierungen unterschiedlicher Form und Größe. Diese können als richtige Wellenbildungen (Abb. 11) oder in Form von sich verzweigenden und wieder zusammenlaufenden Faltenbildungen (Abb. 12) sowie auch als feinste, homogen überdeckte und sich in der Oberfläche lediglich leicht abzeichnende, fiberrilläre Strukturen im Mikrometerbereich imponieren.

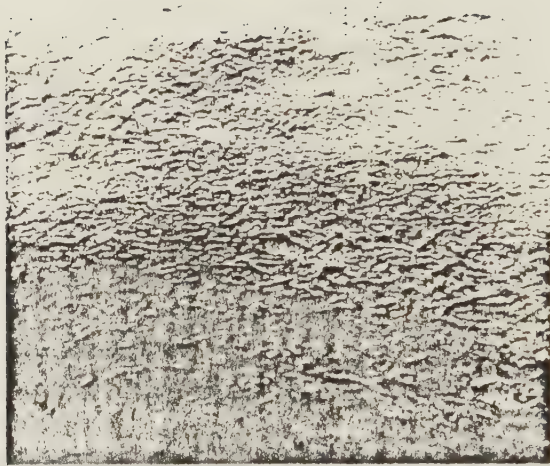


Abb. 6: Unveränderte Gelenkknorpeloberfläche mit Sekundärstrukturierung in Form von Vorwölbungen und Einsenkungen. Feine aufgelagerte tertiäre Vertiefungen erkennbar. Kaninchenfemurkondyle, Frischpräparat, gefriergetrocknet. Vergrößerung 110fach.



Abb. 7: Tertiärstruktur Typ I: Zellbedingte runde oder ovale Vorwölbungen der Oberfläche. Typische paar- und kleingruppenförmige Anordnung. Kaninchenfemurkondyle.

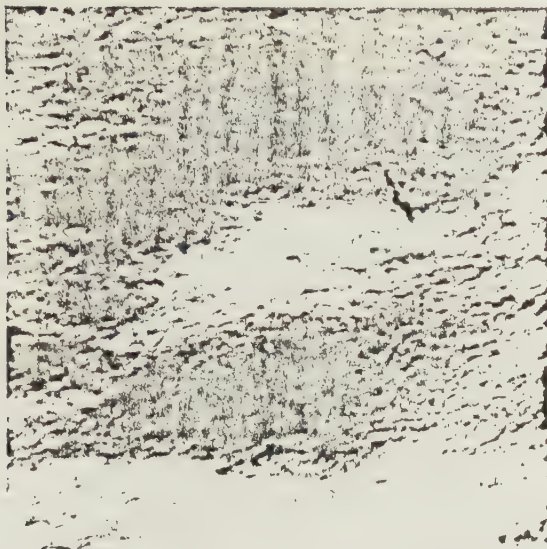


Abb. 8: Tertiärstruktur Typ II: Zellvorwölbung in grabenförmiger Einsenkung. Vergrößerung 5000fach.

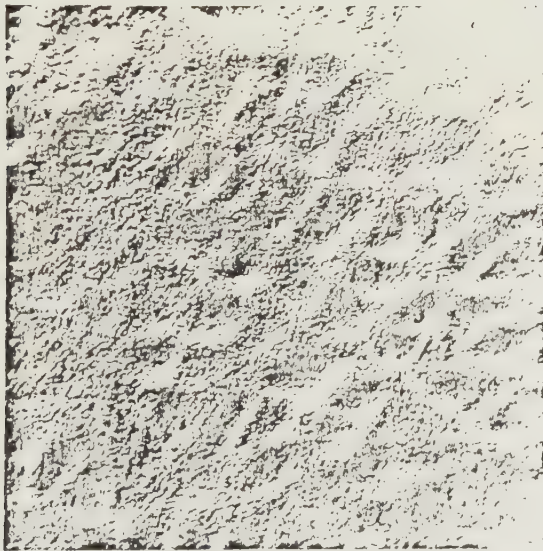


Abb. 9a: Tertiärstruktur Typ III: Zellbedingte Einsenkungen der Gelenkknorpeloberfläche. Charakteristische Zweier- und Dreiergruppierungen der Chondrocyten erkennbar. Golfballartig gepunzte Oberfläche des Gelenkknorpels. Frischpräparat, Kaninchenfemurcondyle, gefriergetrocknet. Vergrößerung 600fach.

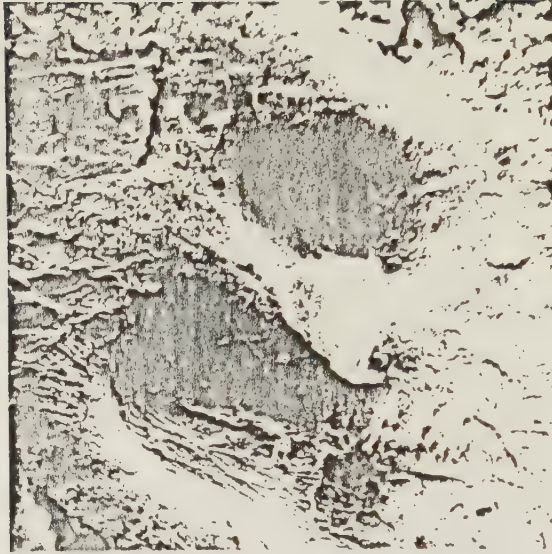


Abb. 9b: Tertiärstruktur Typ III: Zellbedingte Einsenkungen der fasrigstrukturierten Gelenkknorpeloberfläche. Dreierkonfiguration. Vergrößerung 1000fach.



Abb. 10: Schnittfläche tangential zur Gelenkoberfläche. Freigelegte, oberflächlich liegende Chondrocyten als gewebliche Grundlage der Tertiärstrukturen. Vergrößerung 2300fach.



Abb. 11: Beispiel für Strukturvarianten der normalen Gelenkknorpeloberfläche: Sanddünenartige Wellenbildung der Oberfläche. Vergleichsfemurkondyle vom Kaninchen. Vergrößerung 1000fach.

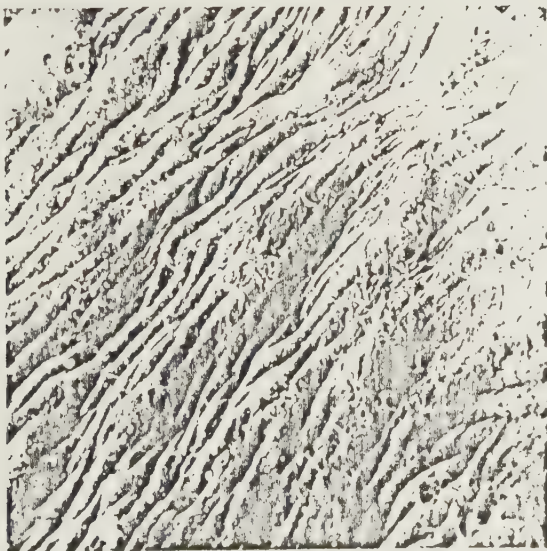
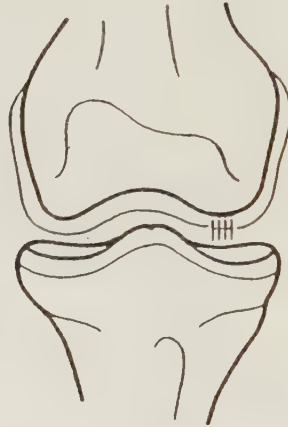


Abb. 12: Lineare chagrinartige Strukturierung der Gelenkknorpeloberfläche mit parallel laufenden, z.T. konvergierenden und divergierenden Linien; vor allem im Gelenkflächenrandbereich anzutreffen. Handwurzel, Pavian. Vergrößerung 500fach.

Schemazeichnung zur Einteilung der Oberflächenstrukturen  
des Gelenkknorpels

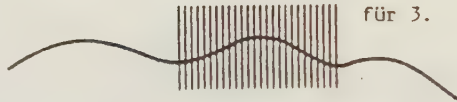
1. Primärstruktur:

anatomische  
Gelenkkonturen



für 2.

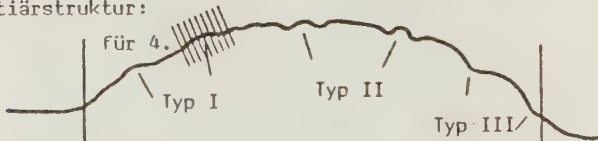
2. Sekundärstruktur:



für 3.

Hügel- und Muldenbildungen  
von 0,1 - 0,5 mm Größe

3. Tertiärstruktur:



Vorwölbungen bzw. Einsenkungen von  
ca. 10 - 40  $\mu$ m Durchmesser

4. Quartärstruktur:



Wellenbildungen von ca. 1 - 4 m  
Durchmesser und 130 - 275 nm Tiefe

4. Morphologische Variation der Gelenkknorpeloberfläche in Abhängigkeit vom Trocknungsverfahren

Bezüglich der unterschiedlichen Aufbereitungsmethoden kann gesagt werden, daß für unsere Zwecke für die Entwässerung der Präparate eine Reihe von ansteigenden Acetonkonzentrationen am vorteilhaftesten zu sein schien.

Zum Vergleich der Methoden der für die raster-elektronenmikroskopischen Untersuchungen notwendigen Trocknung der Präparate kann angeführt werden, daß sich zwischen der Critical-Point-Trocknung und der Gefriertrocknung bei vergleichbaren Präparaten nur geringe Unterschiede in der Morphologie von Gelenkknorpeloberflächen ergeben. Diese können dahingehend zusammengefaßt werden, daß bei gefriergetrockneten Präparaten zum einen eine etwas deutlicher ausgeprägte Sekundär- und Tertiärstrukturierung der Oberfläche beobachtet werden kann (Abb. 13a, 13b, 14a, 14b) und zum anderen bei der Gefriertrocknung die Gefahr der Entstehung von Artefakten etwas größer zu sein scheint. Durch Eiskristallbildung können dabei Oberflächenveränderungen wie Löcher, Risse und blasige Aufwerfungen entstehen, die z.T. bei der rasterelektronenmikroskopischen Betrachtung der Präparate schon bei niedrigen Vergrößerungen störend auffallen können.

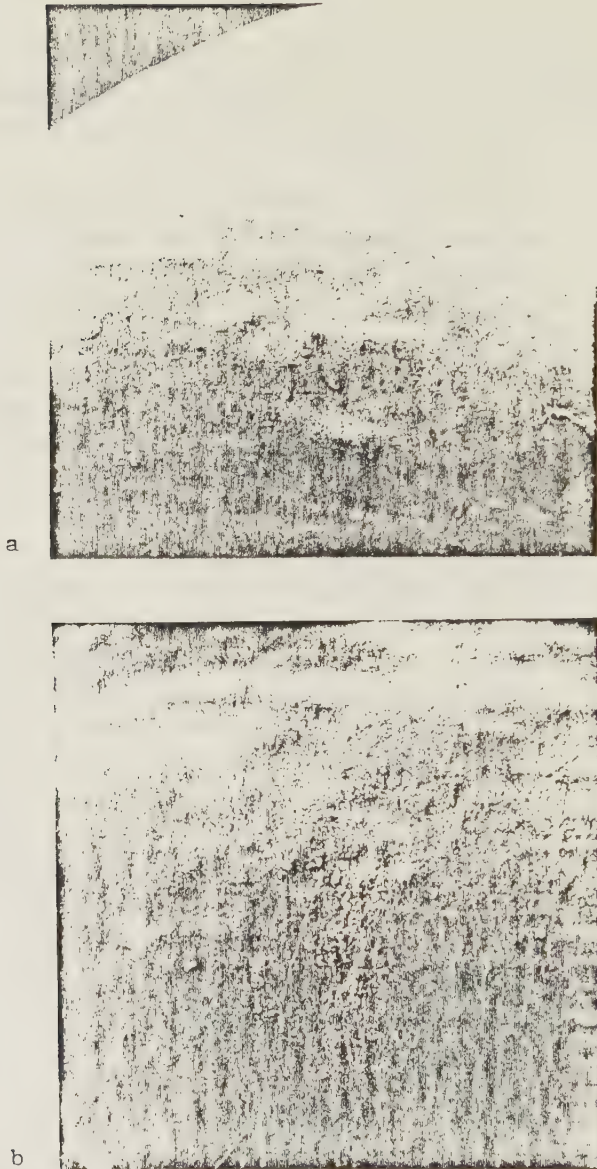
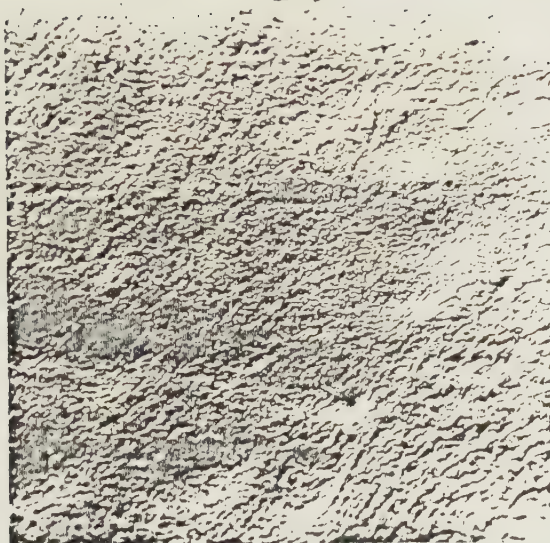


Abb. 13 a, b: Vergleich von Gefriertrocknung und Critical-Point-Trocknung: Entsprechende Präparate (Kaninchenfemurkondylen desselben Tieres) weisen bei der Critical-Point-Trocknung eine etwas geringer ausgeprägte Sekundärstrukturierung der Gelenkknorpeloberfläche auf (13a) als gefriergetrocknete Präparate (13b). Frischpräparate. Vergrößerung jeweils 24fach.

a



b



Abb. 14a, b: Vgl. Abb. 13a,b: In gleicher Weise finden wir in sich entsprechenden Gelenkflächenarealen bei der Critical-Point-Trocknung eine etwas schwächer ausgeprägte Tertiärstrukturierung der Gelenkknorpeloberfläche in Form von muldenförmigen Vertiefungen (a) als bei der Gefriertrocknung von Gelenkflächenpräparaten (b). Vergrößerung jeweils 1200fach.

## 5. Artefizielle Veränderungen der Gelenkknorpeloberfläche

Von der natürlichen Oberflächenstruktur des Gelenkknorpels gilt es, Zell- und Gewebspartikel sowie Niederschläge von Synovial- und Gewebsflüssigkeit, die der Gelenkknorpeloberfläche in Abhängigkeit vom präparatorischen Vorgehen in unterschiedlichem Maße anhaften können, abzugrenzen. (Abb. 15)

Falls diese organischen Auflagerungen durch die dünne Goldbeschichtung nicht ausreichend leitfähig gemacht wurden, können sie sich je nach Prominenz unter dem auftreffenden Primärelektronenstrahl negativ aufladen und erscheinen dann infolge der von ihnen in verstärktem Maße ausgehenden Sekundärelektronenstrahlung als helle, überstrahlte Gebilde. Auf die Morphologie speziell der Synovialflüssigkeitsablagerungen auf der Gelenkknorpeloberfläche gehen Arbeiten von WALKER und Mitarbeitern (1969) sowie von REDLER und ZIMNY (1970) ein.

Bezüglich der Beeinflussung und Veränderung der untersuchten Oberflächenstrukturen durch die dafür notwendigen Aufbereitungsschritte wie Präparation, Fixation, Entwässerung, Trocknung und Goldbeschichtung darf gesagt werden, daß diese bei sorgfältiger Ausführung äußerst gewebsschonend sind und kaum zu artefiziellen Veränderungen der Präparatstruktur führen. Als Beispiel und Beweis dafür kann

die Morphologie der trotz sorgfältiger Spülung des Präparates bei der Entnahme dennoch vereinzelt der Oberfläche anhaftenden Erythrocyten angeführt werden. Trotz der zahlreichen Aufbereitungsschritte, bei denen dem Präparat unter anderem das gesamte Wasser entzogen wird, zeigen diese Erythrocyten auf der Präparatoberfläche keine deutlichen Abweichungen von der allseits bekannten bikonkaven Napfkuchenform. (Abb. 16)

Ausgehend von dieser Beobachtung kann unseres Erachtens angenommen werden, daß die dargestellten Gewebsstrukturen - sollten sie im Vergleich zu den einzelnen auf dem Präparat verteilten Erythrocyten auch in etwas abweichender Form auf die präparatorischen Schritte reagieren - doch als zumindest weitgehend unveränderte naturgetreue und artefaktfreie Befunde angesehen werden können.

Zusammenfassend kann zu diesen orientierenden Untersuchungen über das Aussehen von unveränderten, gesunden Gelenkknorpeloberflächen bemerkt werden, daß diese durchaus nicht vollkommen glatt sind, sondern von Spender zu Spender und abhängig vom jeweiligen Gelenk und der funktionellen Belastungszone innerhalb der Gelenkfläche durchaus unterschiedliche und teilweise charakteristische feinstrukturelle Merkmale aufweisen kann. Deren Beurteilung und Einstufung kann dabei jedoch oft schwierig sein. Gemeinsam war den Befunden an den weitgehend unver-

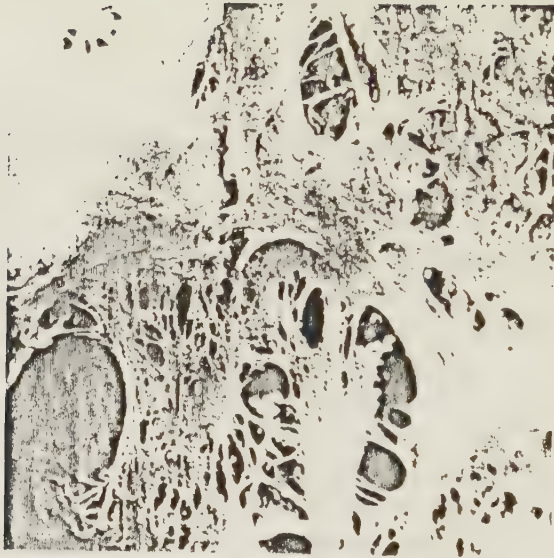


Abb. 15: Niederschläge von Synovialflüssigkeit auf der Gelenkknorpeloberfläche in Form von netz- und schollenförmigen Ablagerungen. Vergrößerung 2400fach.



Abb. 16: Netzförmiger Oberflächenüberzug aus Synovialflüssigkeitsablagerungen. Gelenkknorpeloberfläche nur stellenweise in den Maschen des Netzes sichtbar (z.B. Mitte unten) Einzelner aufgelagerter Erythrozyt (rechte ob. Bildecke), der trotz Entwässerung und Trocknung des Präparats keine

änderten Vergleichspräparaten jedoch, daß sie meist mehr oder weniger eindeutig als Normalbefunde zu erkennen waren, da sie auch bei hohen Vergrößerungen ein weitgehend homogenes Aussehen boten.

## II. Ergebnisse der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen an Prothesenkontaktpräparaten

Postoperativ wiederholt durchgeführte Röntgenkontrollen zeigten neben Gelenken mit regelrechtem Prothesensitz in einigen Fällen luxierte und verlagerte Prothesenkontaktflächen. Auch bei der postmortalen Eröffnung der betreffenden Kniegelenke fanden sich - wie durch die Röntgenaufnahmen schon angezeigt - neben gutsitzenden Prothesen bei einem Teil der Versuchstiere Prothesen, die sich etwas gelockert hatten und teilweise auch vom angeklebten Befestigungsschaft abgelöste, luxierte Prothesengelenkflächen, die in die Gelenkhöhle abgerutscht waren.

Unser Modell zur Untersuchung der Belastbarkeit des Gelenkknorpels in Artikulation mit Silikon-  
teilprothesen unterschiedlicher, teilweise funktionell ungünstiger Gestaltung erfuhr dadurch eine Erweiterung. Die in den letztgenannten Fällen eingetretene Verlagerung der abgebrochenen Prothesengelenkfläche erzeugte in den betreffenden Gelenken eine mit Sicherheit zur Ausbildung einer



Die 1 1/2 Wochen nach Prothesenimplantation durchgeführte Röntgenkontrolle des operierten Kaninchenkniesgelenkes zeigt zufriedenstellenden Sitz der Prothese bei guter Artikulation mit der medialen Femurkondyle.

Arthrose führende präarthrotische Deformität, da die entsprechende Femurkondyle nach der Luxation der Prothese zur Artikulation mit dem knorpellosen Tibiaplateau gezwungen war und das gesamte Gelenk dadurch zudem instabil geworden war. Unser Versuchsmodell wurde dadurch um die Variante der Überbelastung des Gelenkknorpels und der sicheren Arthroseauslösung unter Extrembedingungen bereichert. Die zu erwartenden schweren Veränderungen boten sich dabei für die vergleichende Beurteilung der unter anderen Bedingungen entstandenen Strukturabweichungen an.

Bei der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung dieser Serie von Kaninchenfemurkondylen, die sich über Zeiträume von 6 bis 22 Wochen mit einer anatomisch-funktionell unterschiedlich gut adaptierten Silikonkautschukprothese in Artikulation befanden und teilweise unter ungünstigen, arthroseinduzierenden Bedingungen beansprucht wurden, ergaben sich unterschiedliche Befunde. Je nach Beschaffenheit und Sitz des Implantates und in Abhängigkeit von der Beanspruchungsdauer zeigten sich neben nahezu unveränderten, weitgehend mituntersuchten Vergleichspräparaten entsprechenden Gelenkflächen auch Gelenkknorpelpräparate, die in jeweils unterschiedlicher Ausprägung die ganze morphologische Bandbreite arthrotischer Gelenkknorpelveränderungen aufwiesen. Die degenerativ-arthrotischen Vorgänge waren dabei teilweise

nur auf einzelne umschriebene Bereiche der Gelenkfläche bei sonst unveränderter Gelenkknorpeloberfläche begrenzt. In funktionell ungünstigeren Fällen waren sie jedoch deutlicher ausgeprägt, wobei meist die distal-dorsale Hälfte der mittleren Kondylenkonvexität stärker betroffen war. Diese Veränderungen imponierten dabei je nach Schweregrad als Aufrauungen, Unterbrechungen und Abhebungen der Oberfläche des Gelenkknorpels bis hin zu seiner vollständigen Zerstörung und Abtragung über großen Bezirken der Kondylenoberfläche, in denen dadurch der subchondrale Knochen freigelegt und somit gelenkflächenbildend wurde.

1. Frühphase der Entwicklung arthrotischer Gelenkflächenveränderungen

Die Präparate der Versuchstiere, bei denen zum Zeitpunkt der Gelenkeröffnung ein regelrechter unveränderter Prothesensitz vorlag und die Prothesen auf die Verhältnisse am Kaninchenkniegelenk bezogen und in Relation zum entnommenen Anteil des Tibiaplateaus nicht zu groß und nicht zu dick waren und zudem eine glatte, leicht konkave Oberfläche aufwiesen, zeigten kaum oder lediglich leichte und umschriebene Veränderungen der Gelenkknorpeloberfläche. (Abb. 17a, 17b)  
Als erster morphologischer Hinweis auf eine degenerative Reaktion des Gelenkknorpelgewebes auf

a



b



Abb. 17a, b: Weitgehend unveränderte Gelenkknorpeloberfläche einer Kaninchenfemurkondyle nach 10wöchigem Kontakt mit rel. gut angepaßtem Silikonkautschukprothesenimplantat. a: In der Übersicht lediglich geringgradige, umschriebene Veränderungen der Oberfläche. Vergrößerung 24fach. b: Auch bei stärkerer Vergrößerung weitgehend homogener Oberflächenalpekt. Vergrößerung 500fach.

Fehl- oder Überbelastung kommt es infolge der Zerreißung kollagener Faserstrukturen und der nachfolgenden Abhebung freier Faserenden zur Aufrauung und Auffaserung der Oberfläche. Derartige Veränderungen zählen zur Frühphase oder zum Grad I der Arthroseentstehung. Diese Vorgänge werden durch den mit der initialen Gewebsschädigung einhergehenden Grundsubstanzverlust und die Demaskierung und Freilegung oberflächlicher kollagener Fasernetze unterhalten und verstärkt.

Bei der rasterelektronenmikroskopischen Betrachtung imponieren diese, bei den erwähnten Präparaten noch umschriebenen Veränderungen als rauhere, netz- und strangförmig strukturierte Bezirke in sonst noch weitgehend homogener, wie feinsandig verputzter, normaler Oberfläche. (Abb. 18) Ferner fand sich eine oberflächliche Strukturvergrerung mit unregelmäßigen balken- und wulstförmigen Vorwölbungen. (Abb. 19) Ebenfalls traten im Rahmen dieser leichteren arthrotischen Veränderungen der Kaninchenfemurkondylen vom Grad I kleinere fasrige und zipfelige Abhebungen in sonst noch weitgehend intakter Oberfläche auf. (Abb. 20)

Auch die zellulären Gewebelemente boten Zeichen degenerativer Veränderungen. Als derartige Hinweise auf arthrotische Vorgänge können im Anfangsstadium eine besondere Auffälligkeit und exponierte Lage sowie eine in Relation zur Zellarmut des

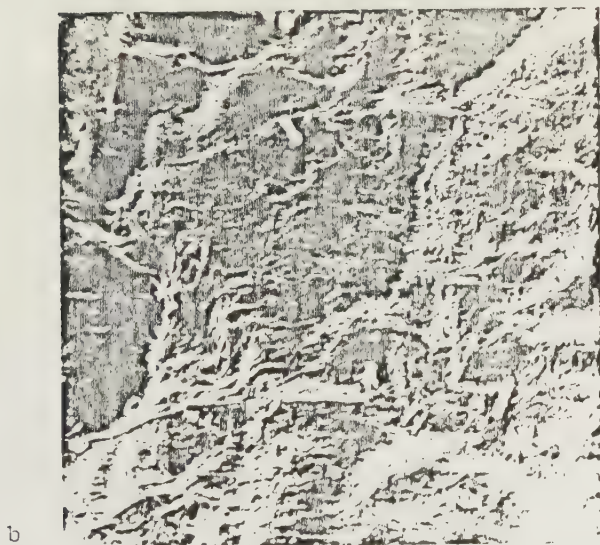
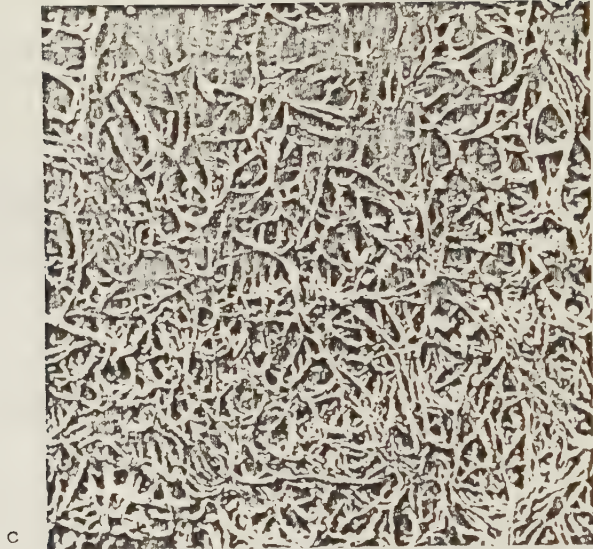
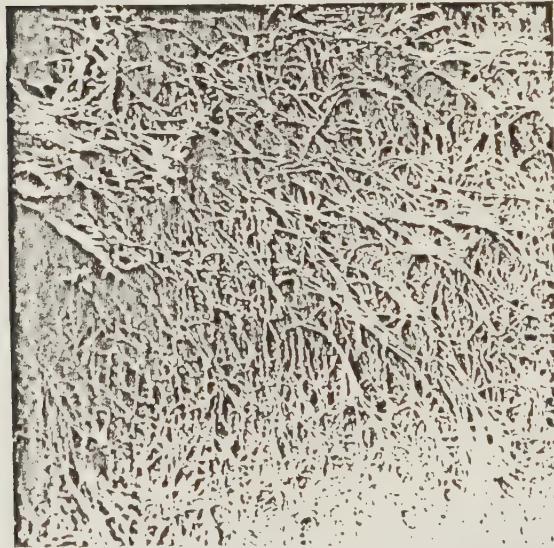


Abb. 13a, b: Leicht wulst- und strangförmige Strukturvergrößerung und Aufrauung der Gelenkknorpeloberfläche als Ausdruck initialer arthrotischer Gelenkflächenveränderung. 10 Wochen Kontakt mit funktionell befriedigendem Prothesenimplantat. a: Vergrößerung 1000fach. b: Ausschnitt aus a, Vergrößerung 2200fach.



c



d

Abb. 18c, d: Demaskierte und aufgefaserte Gelenkknorpel-  
oberfläche mit netziger Strukturierung als Zeichen be-  
ginnender degenerativer Veränderungen. Umschriebene Area-  
le an der Konvexität von Kaninchenfemurkondylen nach Kon-  
takt mit nicht optimal angepaßter Silikonkautschukprothe-  
se. c: Vergrößerung 2000fach. d: Vergrößerung 2300fach.

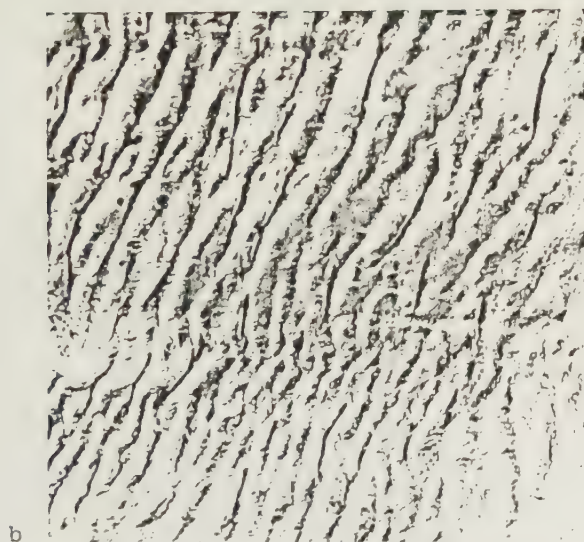
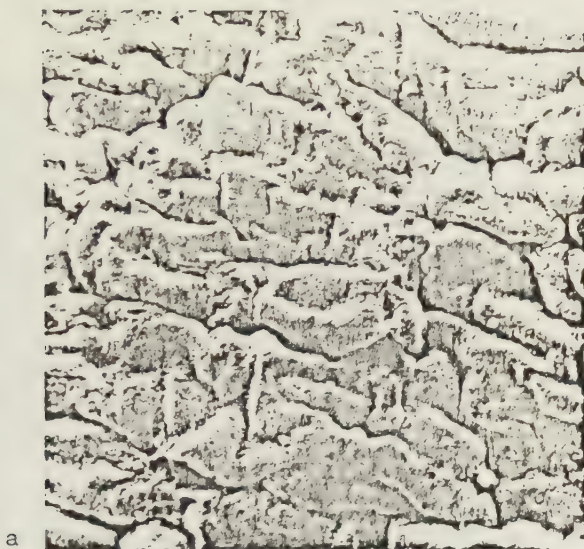


Abb. 19a, b: Wulst- und balkenförmige Oberflächenstrukturvergrößerung als initiale Gelenkflächenveränderungen bei leichter Über-, bzw. Fehlbeanspruchung des Gelenkknorpels.  
a: Vergrößerung 1000fach. b: Vergrößerung 600fach.



Abb. 20 a: Zahlreiche seilförmige und zipfelige Abhebungen in sonst noch rel. homogen erscheinender Knorpeloberfläche. Vergrößerung 100fach.



Abb. 20 b: Einzelne zipfelige Abhebungen in einer etwas angerauhten Gelenkknorpeloberfläche. 10 Wochen Kontakt mit glatter Prothesengelenkfläche. Vergrößerung 570fach.

Gelenkknorpelgewebes besonders imponierende gruppenförmige Anhäufung von noch weitgehend unverändert erscheinenden Chondrocyten mit Ausbildung sog. Zellcluster oder Brutkapseln in auch sonst noch weitgehend intakter Oberfläche des Gelenkknorpels gewertet werden. (Abb. 21)

Weiterhin lassen sich bei Fortschreiten des Prozesses in der Oberfläche eingesunkene Zellabdrücke als Hinweis auf zugrundegegangene Zellen oder bereits eröffnete Zellhöhlen mit oder ohne Resten von geschrumpften, verdämmerten Chondrocyten beobachten. (Abb. 22)

## 2. Übergangs- oder Intermediarphase, bzw. Grad II der Arthroseentstehung

Ausgehend von den beschriebenen Gelenkknorpelveränderungen im Anfangsstadium der Arthrose kann es nun bei unveränderter funktioneller Belastung, wie bei der Mehrzahl der von uns untersuchten Fälle geschehen, zu schwerwiegenden Gewebsschädigungen und Gelenkveränderungen kommen. Das Fortschreiten der einmal aufgetretenen arthrotischen Veränderungen muß bei erhaltener Gelenkbeweglichkeit und weiterem Einwirken des arthroseinduzierenden Faktors als nahezu gesetzmäßig angesehen werden. Ursache dafür ist eine weitere Verstärkung des für die Auslösung der

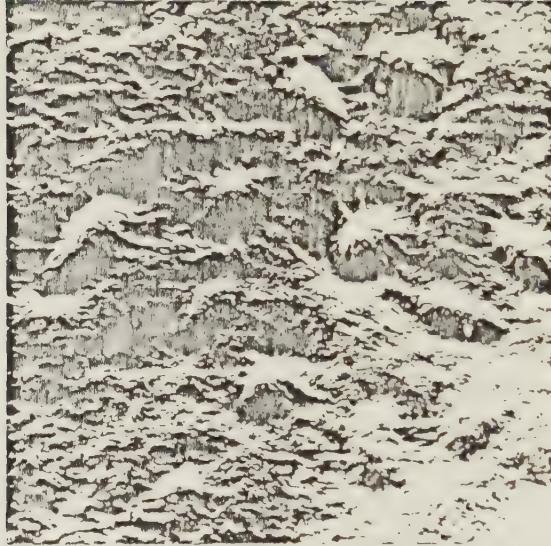
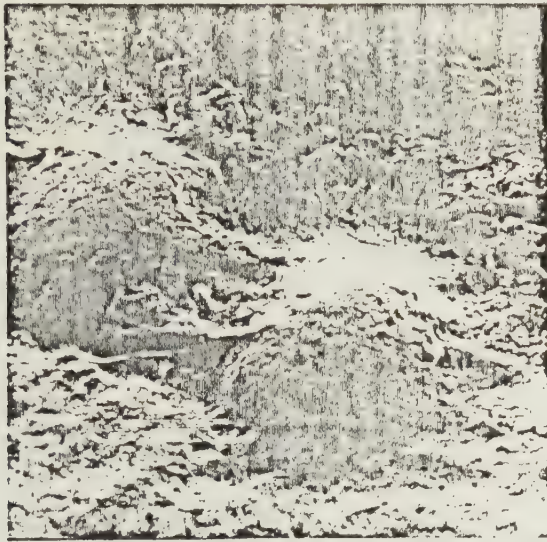


Abb. 21a: Deutlich gehäuftes Auftreten von oberflächlich exponierten, gruppenförmig angeordneten Chondrocyten in rel. intakter Oberfläche als initiale Reaktion auf arthroseinduzierende Reize. Vergrößerung 2000fach.



Abb. 21b: Cluster- oder Brutkapselbildung durch Zellproliferationen in leicht arthrotisch-veränderter Gelenkknorpeloberfläche. Vergrößerung 2000fach.

c



d

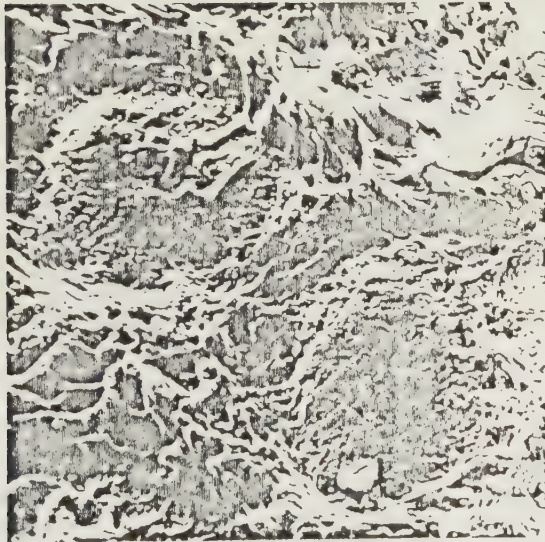


Abb. 21c, d: Paarförmig angeordnete Tertiärstrukturen einer weitgehend unveränderten Gelenkknorpeloberfläche in Form von homogenen überdeckten Vorwölbungen (Abb.c, Vergrößerung 2600fach) als Vergleich für Chondrocyten mit freigelegter Oberfläche in einer bereits leicht degenerativ veränderten Gelenkfläche (Abb.d, Vergrößerung 2400fach) einer Kaninchenfemurkondyle nach 22wöchigem Prothesenkontakt.

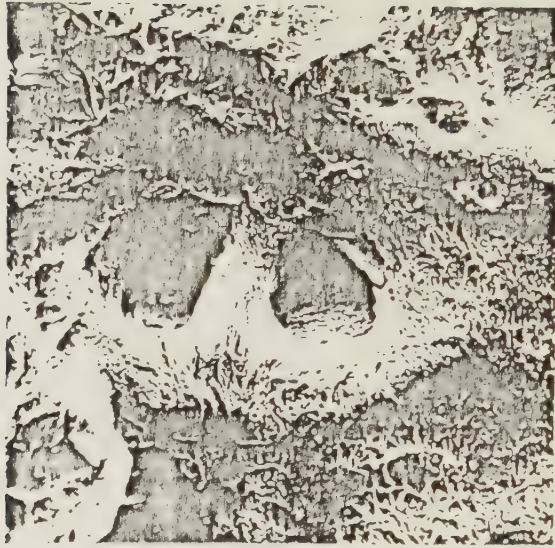


Abb. 22a: Vergl. Abb. 21c, d. Oberflächlich eröffnetes Chondron mit typischer paarweiser Gruppierung der Zelhöhlen in Achterform nach enzymatischer Zellauflösung in leicht degenerativ veränderter Gelenkfläche. Vergrößerung 1100fach.



Abb. 22b: Verdämmernder Chondrocyt in eröffneter Zelhöhle. Reste von Verbindungen zwischen geschrumpftem Zellschatten und seiner Umgebung. Vergrößerung 2200fach.

Arthrose bereits maßgeblichen Mißverhältnisses zwischen Beanspruchung und Beanspruchbarkeit des Gelenkknorpels. Die anfänglich entstandenen Gewebszerstörungen und Substanzdefekte sind dabei selbst zugleich Folge bereits abgelaufener und Ausgangsbasis weiterer tiefgreifender Abbau- und Schädigungsmechanismen. Diese Gewebsveränderungen führen zu einer Verschlechterung der funktionellen Eigenschaften des Gelenkknorpels. Durch die beispielsweise infolge der Aufrauhung des Gelenkknorpeloberfläche erhöhten Reibungskräfte bei Bewegungen und dem mit dem Verlust an Grundsubstanz und der Verminderung der Gewebselastizität einhergehenden verschlechterten Druckaufnahmeverhalten des Gelenkknorpels bei Belastung wird die mechanische Beanspruchung der Gelenkanteile, in diesem Stadium vor allem des Gelenkknorpels, erhöht. Gleichzeitig wird aber auch infolge der genannten initialen arthrotischen Veränderungen und den damit einhergehenden negativen Auswirkungen auf Ernährung und Stoffwechsel des Gelenkknorpels und somit auf seine Vitalität die funktionell-mechanische Beanspruchbarkeit des Gewebes herabgesetzt. Dieses nun aufgrund der Steigerung der Belastung bei gleichzeitiger Reduktion der Belastbarkeit verstärkte Mißverhältnis zwischen Funktion und Struktur führt bei gleichbleibenden äußeren Bedingungen zwangsläufig zu Progredienz des Geschehens und früher oder später zu Dekompensation der funktionellen Einheit "Gelenk".

In diesem Sinne fanden sich bei den relativ geringgradig veränderten Präparaten lediglich Aufrauungen und kleinflächige Abhebungen sowie feine, rißförmige Oberflächenunterbrechungen. An den unter ungünstigeren Bedingungen oder über eine längere Frist mit dem prothetischen Gelenkpartner artikulierenden Femurkondylen zeigten sich dagegen teilweise bereits tiefere und ausgedehntere Aufrauungen, Abhebungen, Fissuren und Risse (Abb. 23) sowie vermehrt strang- und blüschelförmige (Abb. 24) und zipfelig-fasrige (Abb. 25) oder fahnenartige (Abb. 26) Abhebungen der Oberfläche, die an diesen Präparaten zudem stärker ausgeprägt und über größere Bereiche der Oberfläche ausgedehnt waren.

Derartig deutlicher hervortretende arthrotische Knorpelveränderungen, die dem Schweregrad II oder der Übergangsphase der Arthroseentstehung zuzuordnen sind, wurden hauptsächlich bei den Versuchstieren vorgefunden, denen eine relativ zu dicke Prothese mit unebener Oberfläche implantiert wurde. An den Kniegelenken, in die eine relativ zum entnommenen Gewebsstück zu dicke prothetische Gelenkfläche eingesetzt wurde, trat dabei infolge der ständig verstärkt einwirkenden Druckbelastung am Gelenkknorpel der Femurkondyle eine mechanische Schädigung ein. Die Lokalisation und Größe des geschädigten Bereichs war dabei von der Stellung der Gelenkflächen zueinander und vom Aus-

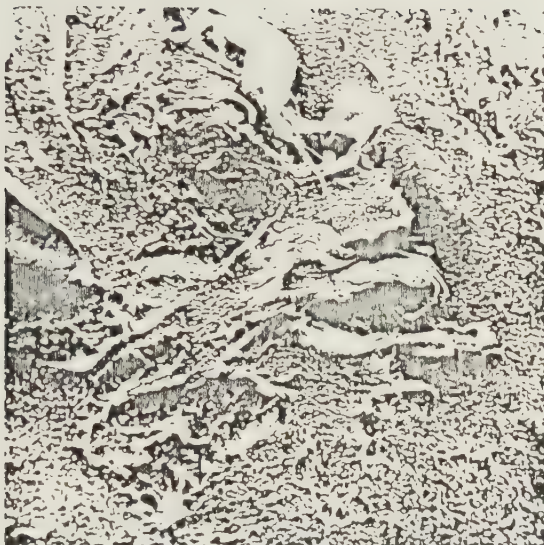


Abb. 23a: Stärker ausgeprägte Aufrauhung und Abhebungen der Oberfläche eines Kaninchenfemurkondylenpräparats nach 9wöchiger Artikulation mit einer nicht optimal angepaßten Silikonkautschukprothese. Abhebungen unterschiedlicher Größenordnung in fasriger, zipfeliger und fahnenartiger Form. Vergrößerung 130fach.

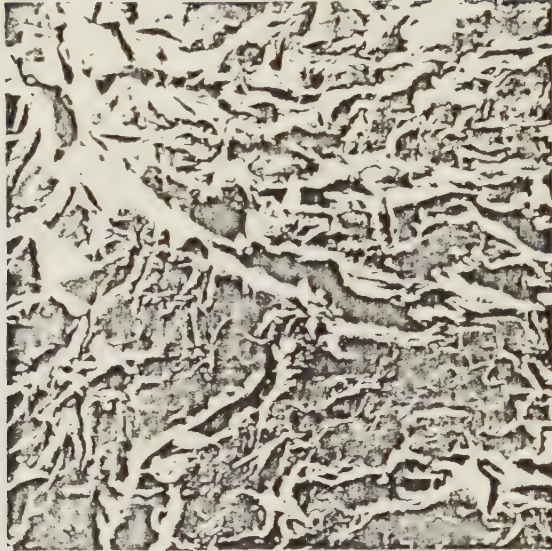


Abb. 23 b: Präparatoberfläche mit ausgeprägten Rißbildungen und fransig-lappigen Abhebungen an den Rändern der Oberflächenunterbrechungen. Vergrößerung 220fach.

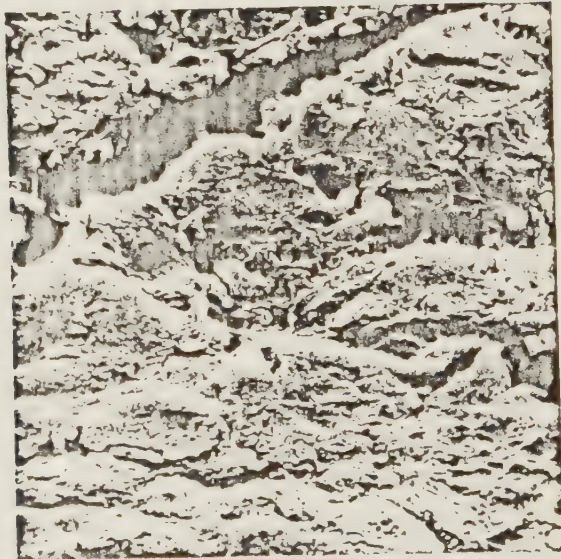


Abb. 23 c: Oberflächliche Fissurbildung in einer deutlich gröber strukturierten Gelenkfläche. 7 Wochen Prothesenkontakt. Vergrößerung 500fach.

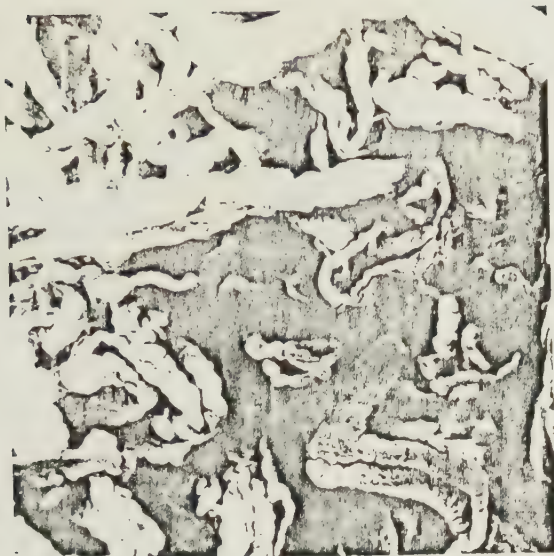


Abb. 24 a: Hochgradige Oberflächenauffaserung mit seil- und wulstförmigen Abhebungen. Ausgeprägte strukturelle Gewebszerstörung nach 12wöchiger Kontaktzeit mit einer Silikonprothese schlechter anatomisch-funktioneller Anpassung. Vergrößerung 220fach.



Abb. 24 b: Beispiel von dichtstehenden, büschelförmigen Abhebungen in einer nach 5wöchiger Artikulation mit einer unebenen Prothesenoberfläche weitgehend zerstörten Gelenkfläche. Vergrößerung 220fach.

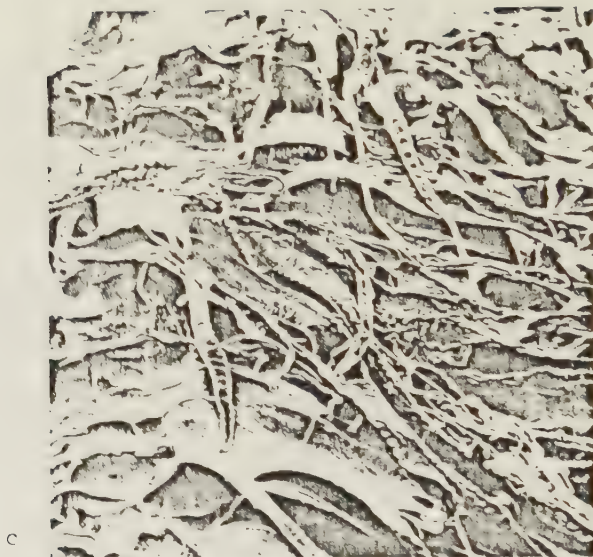


Abb. 24c, d: c: Gewirr von strang- und bandförmigen Abhebungen einer höhergradig arthrotisch veränderten Gelenkknorpeloberfläche aus dem zentralen Konvexitätsbereich einer Kaninchenfemurkondyle. Fehlbelastung nach Prothesenluxation. Vergrößerung 110fach. d: Detailaufnahme aus c. Knotig-geschwollene, bandförmige Abhebungen der Gelenkknorpeloberfläche. Vergrößerung 550fach.



Abb. 25 a: Übergang von weitgehend homogener Oberfläche in ein Gewirr von zipfelig-faserigen Abhebungen.  
Vergrößerung 90fach.

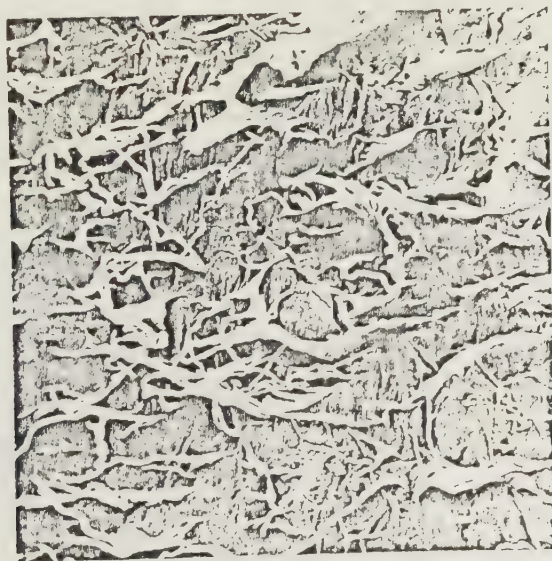


Abb. 25 b: Gehäuft faser- und streifenförmige Abhebungen in etwas gefurchter, homogener Oberfläche nach 10wöchigem Kontakt mit verlagelter Silikonprothese.  
Vergrößerung 225fach.



Abb. 25 c: Zahlreiche zipfelige Abhebungen mit langen, fasrigen Ausläufern in sonst noch rel. guterhaltener, leicht faltiger Oberfläche. Vergrößerung 210fach.

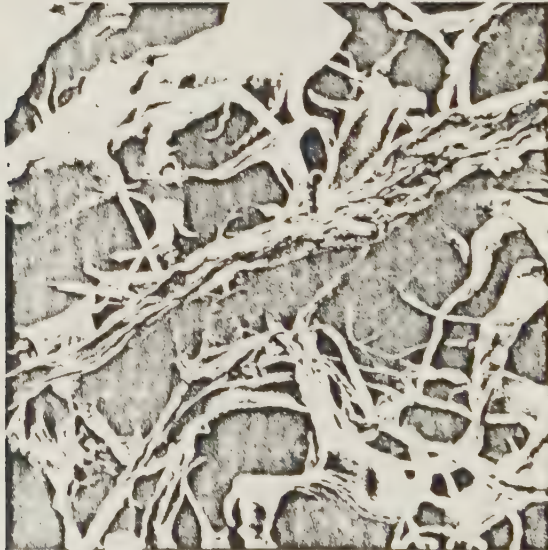


Abb. 25 d: Zipfelig-fasriger Abhebungsfilz ohne erkennbare Reste von unveränderter Oberfläche. Kaninchenfemurkondyle, 9 Wochen postoperativ. Gefriertrocknung. Vergrößerung 220fach.



a



b

Abb. 26a, b: Fahnenartige und bandförmige Abhebungen aus Femurkondylenrandbereich. Nach 15wöchiger Beanspruchung bei luxiertem Prothesenimplantat noch Restbereiche intakter Oberfläche erkennbar. a: Vergrößerung 100fach. b: Vergrößerung 500fach.

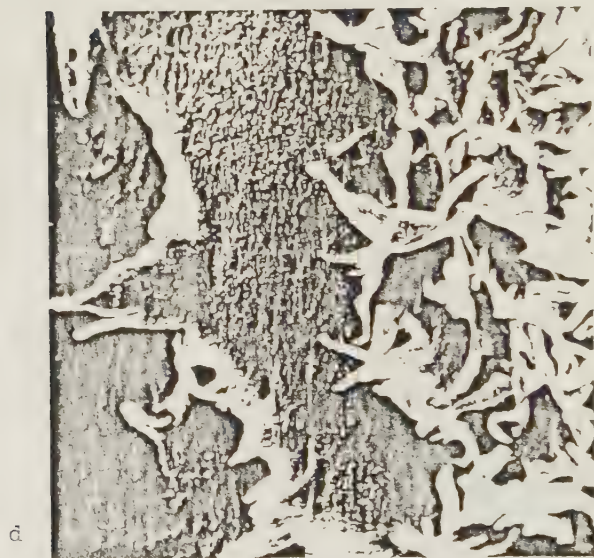
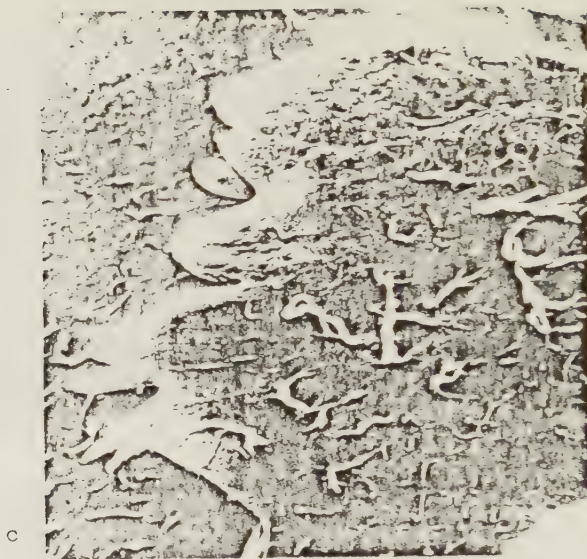


Abb. 26c, d: Schollenförmige und fahnenartige Ablösungen der oberflächlichen Gelenkknorpelschicht mit gezacktem freien Rand. Die übrige Oberfläche ist rel. gering verändert.  
c: Vergrößerung 110fach. d: Vergrößerung 240fach.

maß ihrer Kongruenz abhängig. Gefördert wurde der Vorgang der mechanischen Gewebsschädigung durch ebenfalls druckbedingte, gleichzeitig das Gewebe beeinträchtigende Ernährungsstörungen, da der für die Ernährung des Gelenkknorpels entscheidend wichtige Synovialflüssigkeitsfilm zwischen den Gelenkflächen durch den erhöhten Druck im Gelenk unterbrochen werden kann.

Bei Implantation einer Prothese mit unebener Oberfläche, wie sie in einigen Fällen von uns verwendet wurde, treten die eben beschriebenen druckbedingten Erscheinungen zusätzlich zu der bei Bewegung des Gelenkes infolge der erhöhten Reibungskräfte verstärkten mechanischen Beanspruchung auf. Entsprechend der Verteilung der Oberflächenprominenz in der Gelenkfläche wirkt gesteigerter Druck dabei in mehr umschriebeneren Arealen der Gelenkknorpeloberfläche ein.

Die bei dieser Gruppe von Versuchstieren aufgetretenen arthrotischen Veränderungen betrafen somit von Fall zu Fall mal nur kleinere, überdurchschnittlich beanspruchte Gelenkflächenareale (Abb. 27), mal mehr oder weniger gleichmäßig die ganze Femurkondylenkonvexität (Abb. 28) oder mehr mit Betonung der mittleren, hauptsächlich artikulierenden Gelenkfläche (Abb. 29), in einigen Fällen auch des distalen medialen Anteils der betreffenden medialen Femurkondyle (Abb. 30).

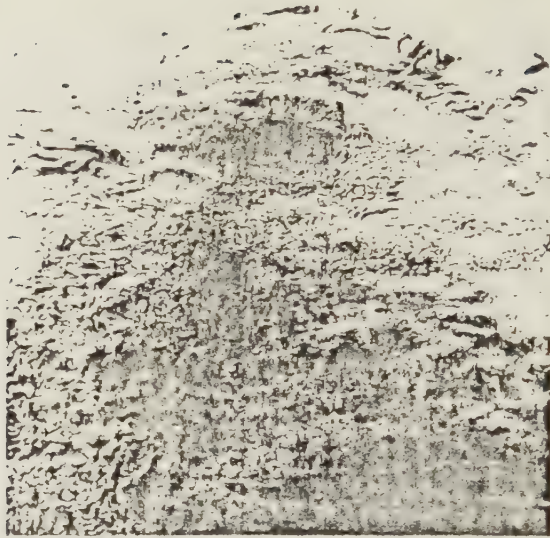


Abb. 27: Lediglich an manchen Stellen der Konvexität leicht arthrotisch veränderte Knorpelbezirke; über weite Bereiche unauffällige Gelenkknorpeloberfläche. 9wöchiger Kontakt mit oberflächlich glattem Prothesenimplantat. Vergrößerung 24fach.

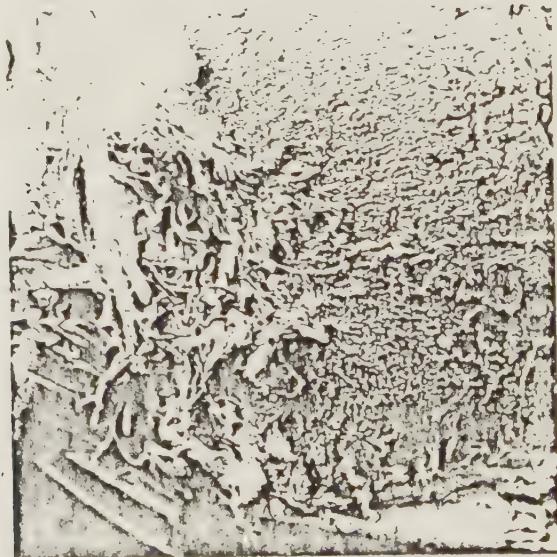


Abb. 28: Nach 8wöchiger Artikulation mit einer unebenen Prothesenoberfläche über die ganze Kondylenkonvexität ausgebreitet arthrotische Veränderungen in Form von Aufrauungen und Abhebungen. Vergrößerung 25fach.

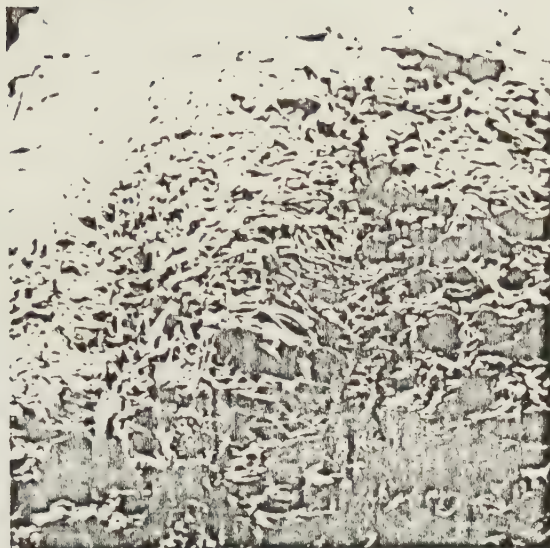


Abb. 29: Präparat einer Kaninchenfemurkondyle, bei der nach 9wöchigem Kontakt mit beschädigtem Prothesenimplantat hauptsächlich die mittlere Kondylenkonvexität hochgradige Zerstörung mit Aufrauhung und Abhebungen der Gelenkknorpeloberfläche zeigt. Vergrößerung 22fach.

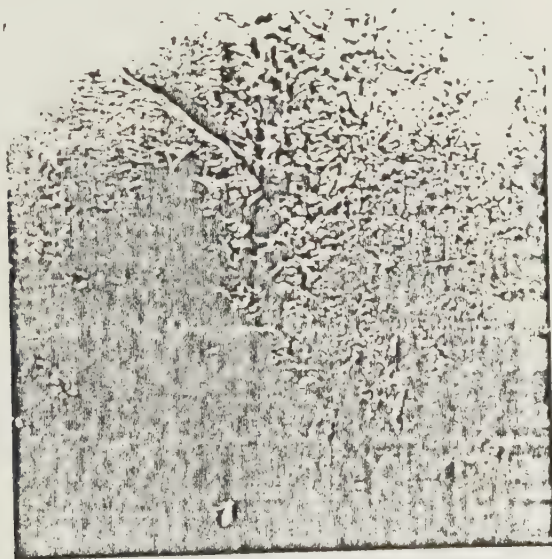


Abb. 30: Nach 12wöchiger Kontaktzeit mit fehlgestellter Silikonprothese fast ausschließlich im Bereich der medialen Hälfte der Kondylenkonvexität (re. im Bild) hochgradige arthrotische Veränderungen. Lateraler Kondylenbereich nahezu unverändert. Vergrößerung 26fach.

### 3. Makroskopische Auffälligkeiten der Gelenkknorpelpräparate nach Prothesenkontakt

Die in diesen fortgeschrittenen Arthrosestadien auftretenden Veränderungen der Gelenkflächen waren bei der Präparatentnahme zum Teil schon makroskopisch sichtbar. So ließen sich an den Femurkondylen stellenweise leicht rötlich tingierte Bezirke oder Areale mit rot-bläulicher, livider oder in anderen Fällen auch weiß-gelblicher Verfärbung erkennen, die deutlich gegenüber dem weiß-bläulichen, glänzend-opaleszierenden Aspekt von normalem Gelenkknorpel abgrenzbar waren. Auch war die Oberfläche dieser Prothesenkontaktpräparate zum Teil schon mit dem bloßen Auge als mehr oder weniger stark aufgerauht und durch Substanzdefekte wie Usuren und Ulzerationen und senkrecht in die Tiefe des Gelenkknorpels reichende, vorwiegend quer über die Konvexität verlaufende Risse in ihrer homogenen Geschlossenheit gestört erkennbar und vom unveränderten Vergleichspräparat unterscheidbar. Ferner fiel an einigen der mit prothetischem Gelenkflächenersatz versehenen Gelenke im Vergleich zur nichtoperierten Gegenseite eine leichte Verdickung auf, die jedoch nicht entzündlicher Genese zu sein schien. Neben einer bindegewebigen Kapselverdickung kann diese Erscheinung wenigstens teilweise auch durch die in manchen der operierten Gelenke vom Knorpel-Kapsel-Grenzbereich aus auf die Randbereiche der Gelenkfläche vorwachsenden rauen und derben Gewebsformationen hervorge-

rufen worden sein. Eine ausgesprochene Osteophytenbildung konnte jedoch nicht beobachtet werden. (Abb. 31)

Im Zuge der fortschreitenden schweren arthrotischen Gewebszerstörung kommt es im Rahmen der Übergangs- oder Intermediärphase zu ausgedehnteren Abhebungen und Ablösungen von Teilen der Gelenkknorpelschicht und zu deren Abstoßung in die Gelenkhöhle.

Nach der Theorie der Arthroseaktivierung bewirken diese abgestoßenen Gewebsteile eine reaktive Entzündung der Gelenkinnenhaut, die jedoch mit der von uns angewandten Untersuchungsmethode und der ebenfalls durchgeführten Viskositätsprüfung der Synovialflüssigkeit nicht eindeutig verifiziert werden konnte.

Durch die infolge von Gewebsablösungen entstandenen Substanzdefekte der Gelenkknorpelschicht wurden bei erhaltener Gelenkbeweglichkeit, die in unserem Falle im Rahmen der Käfighaltung gewährleistet war, die funktionellen Eigenschaften des verbleibenden Gelenkknorpels weiter verschlechtert. Bei jeder Bewegung der Gelenkflächen gegeneinander werden in diesem Stadium deshalb degenerativ veränderte, minderwertige und teilweise bereits abgehobene Gewebsteile weiter mechanisch verstärkt alteriert, gelockert und letztlich gänzlich abgelöst. Dieser Prozeß der mechanischen Abreibung von veränderten Gewebeteilen



Abb. 31: Vom Randbereich in die Gelenkfläche haubenförmig hineinragende Gewebsformationen. Arthrotischer Pannus als Osteophytenvorstufe mit randwärtiger, wulstförmiger Gelenkflächenvorwölbung und ausgeprägten Oberflächenaufrauhungen und Abhebungen imponierend. Vergrößerung 22fach.

des Gelenkknorpels kann durch die im Rahmen der reaktiven Synovialitis entstehenden, entzündungsbedingten Veränderungen der biochemischen und mechanischen Eigenschaften der Synovialflüssigkeit unterstützt werden. Durch die dabei herabgesetzte Schmierfähigkeit der Gelenkflüssigkeit kann es zu Unterbrechungen des Schmierfilms und infolge der dadurch auftretenden mechanisch ungünstigen, verstärkt gewebsschädigenden Trockenbeanspruchung bestimmter Gelenkflächenanteile zu gesteigerter Knorpelgewebszerstörung und vermehrtem Abrieb kommen.

Diese pathogenetischen Mechanismen können für das Geschehen der arthrotischen Gelenkflächenzerstörung an den von uns untersuchten Kaninchenkniegelenken mit Silikonprothesen nur hypothetisch zugrunde gelegt werden. Ihre Beteiligung und ihr Wirksamwerden ist jedoch angesichts der in einigen Fällen unserer Versuchsreihe eingetretenen hochgradigen und ausgedehnten Zerstörungen des Gelenkknorpelgewebes sehr wahrscheinlich.

#### 4. Spätstadium der Arthrosis deformans

Am Ende des Prozesses der arthrotisch-degenerativen Gelenkknorpelzerstörung steht die in der Spätphase der Arthrose auftretende, mehr oder weniger stark ausgedehnte, vollständige Befreiung der Artikulationsflächen vom Gelenkknorpelüberzug mit Freilegung unterschiedlich großer und variabel geformter Areale von darunterliegendem Knochengewebe, bzw. von ver-

kalktem Knorpelgewebe.

Die Femurkondylen der Kniegelenke unserer Versuchstiere, bei denen nach Implantation der Prothese aufgrund von Fehlstellung und Inkongruenz der Gelenkflächen oder Kompression der Gelenkflächen durch zu dicke Implantate eine besonders stark ausgeprägte arthroseinduzierende Deformität bestanden hatte, wiesen derartige schwere Zerstörungen des Gelenkknorpels mit Ausbildung subchondraler Knochenglatzenbildung auf. Insbesondere konnten diese Erscheinungen jedoch an den Gelenken beobachtet werden, bei denen es zu Lockerung und Luxation der implantierten Prothese gekommen war. In diesen Fällen war die Gelenkfläche der entsprechenden Femurkondyle in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Luxation über unterschiedlich lange Zeit zur Artikulation mit dem freigelegten knorpellosen spongiös-knöchernen Tibiakopfplateau gezwungen. Zusätzlich waren diese Kniegelenke durch die Luxation des interponierten Prothesenstücks instabil geworden, so daß zumindest in diesen Fällen das Ausmaß der arthrotischen Veränderungen nicht erstaunen darf. (Abb. 32)

Parallel zur Zerstörung und Ablösung des Gelenkknorpels erfolgt im Rahmen des arthrotischen Geschehens am darunterliegenden Knochengewebe eine Verdichtung und Sklerosierung sowie eine Nivellierung und Glättung der freigelegten Knochenoberfläche. Zusammengefaßt wird dieser Vorgang als Eburnisation des subchondralen Knochens bezeichnet.

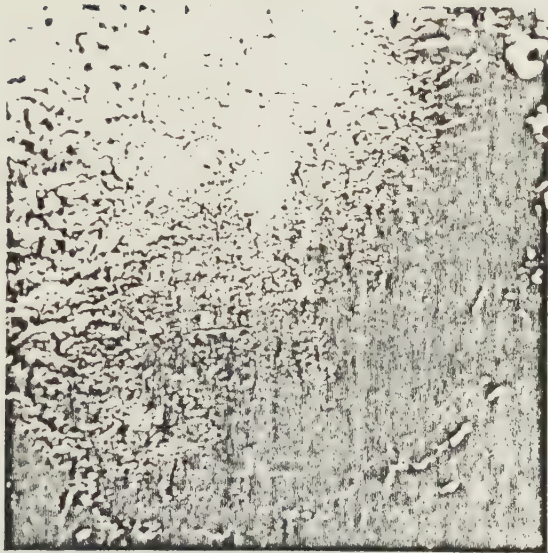


Abb. 32 a: Runde Knorpelgewebsabscheuerung mit Freilegung der verkalkten Knorpel-Knochen-Übergangsschicht infolge der Artikulation der Kaninchenfemurkondyle mit dem entsprechenden rauhen, spongiös-knöchernen Tibiaplateau nach Prothesenluxation. Vergrößerung 25fach.

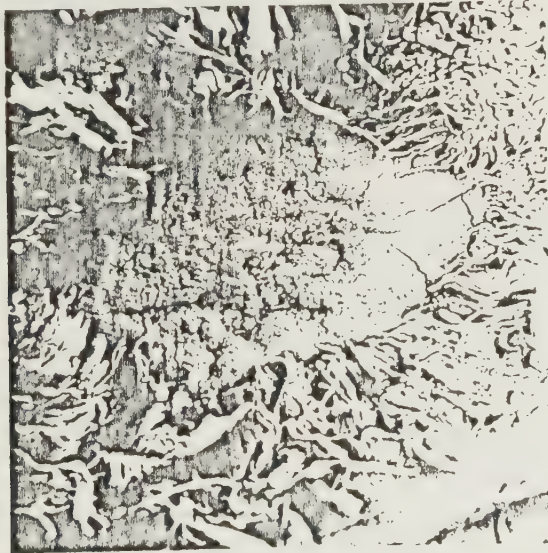


Abb. 32 b: Rundlich-ovaler, knorpelloser Bezirk mit riß- und gräbenförmigen Vertiefungen und von außen kranzartig radiär einstrahlenden Formationen von zerstörtem Gelenkknorpel. Subchondrale Knochenglatzenbildung nach Prothesenverlagerung (22 Wo. postoperativ). Vergrößerung 58fach.

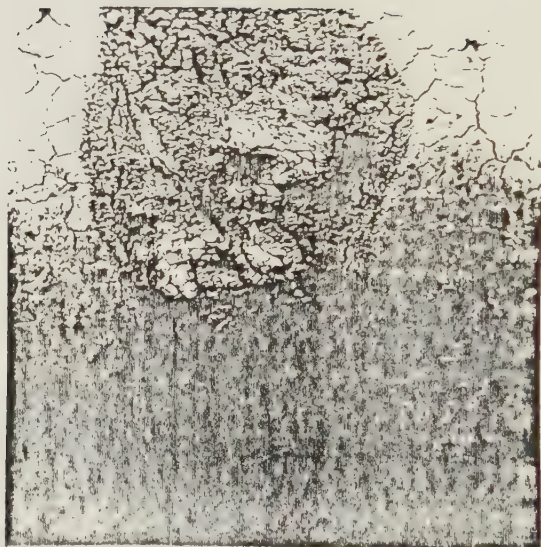


Abb. 52 c: Hufeisenförmige Knochenglatzenbildung nach vollkommener Zerstörung und Abtragung des Gelenkknorpels über weite Bereiche der Femurkondylengelenkfläche nach 5monatiger Artikulation mit funktionell-anatomisch ungünstigem Prothesenimplantat. Zusammengesetzte Übersichtsaufnahme. Vergrößerung 20fach, ungefähr auf die Hälfte verkleinert.

Die Ablösung des Gelenkknorpels findet scheinbar an der Grenze zwischen der nicht verkalkten dritten und der verkalkten vierten Knorpelschicht statt. In Bereichen von Knorpelgewebsablösungen tritt nämlich direkt neben stehengebliebenen Resten von zerstörtem Gelenkknorpelgewebe stets eine leicht buckelige, schuppig-schollige Oberfläche auf. Da sie unmittelbar unterhalb der noch faserigen unverkalkten Knorpelreste zu liegen scheint, wird also zunächst nach der Abtragung des Gelenkknorpels die verkalkte Knochen-Knorpel-Grenzlamelle freigelegt und somit oberflächenbildend. (Abb. 33)

An manchen Präparaten mit freigelegten Arealen von subchondralem Knochengewebe konnte im Übergangsbereich von der mittleren Konvexität zu den Randpartien eine ziemlich deutlich gezogene Grenzlinie zwischen Oberflächenbezirken mit der eben beschriebenen unebenen polygonal-schuppigen Oberflächenstrukturierung und angrenzenden Bereichen von feinerer Oberfläche beobachtet werden. (Abb. 34)

Diese knöchern-verkalkte Schicht zeigte bei stärkerer Vergrößerung eine Oberflächenmusterung mit konzentrischer und gewundener parallelstreifiger Lamellenstruktur. (Abb. 35) Im Zentrum dieser konzentrischen Strukturen konnten gehäuft auffällige, teilweise hervortretende und allem Anschein nach weichere Gewebsanteile beobachtet werden, die bisweilen angedeutet ein gefäßähnliches Lumen zeigten. (Abb. 36)

Diese Beobachtungen lassen mit ziemlicher Sicherheit den Schluß zu, daß es sich bei den beschrie-

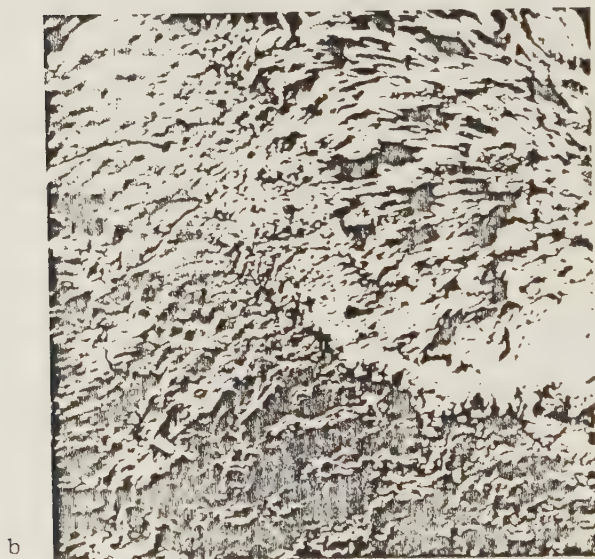
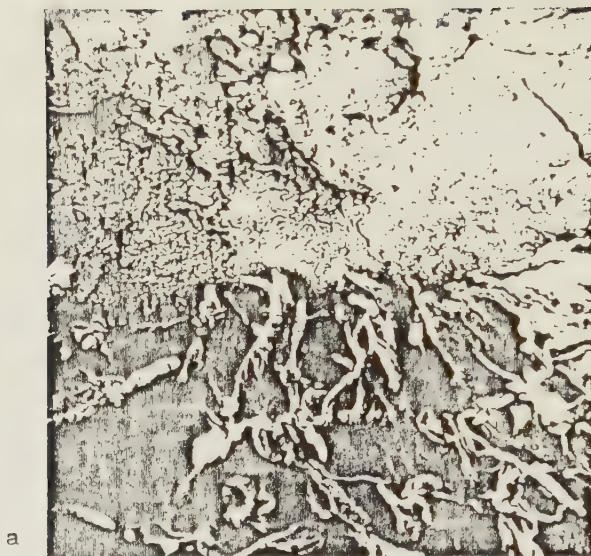


Abb. 55a, b: Übergangsbereich von zerstörtem Gelenknorpelgewebe in eine leicht buckelige, schuppig-schollige Oberfläche einer subchondralen Knochenglatze. Vergrößerung jeweils 120fach.

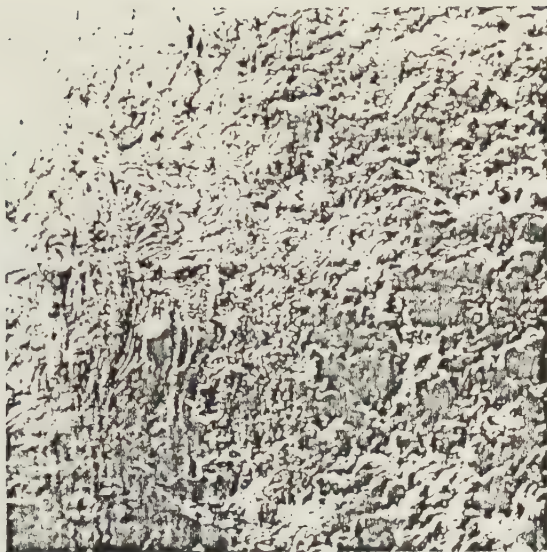


Abb. 34 a: Übergangsbereich von der etwas gröber strukturierten schuppigen Oberfläche (re. im Bild) in eine glattere, fein linienartig gemusterte Oberfläche (li. im Bild) innerhalb einer freigelegten subchondralen Knochenglatze. Vergrößerung 120fach.

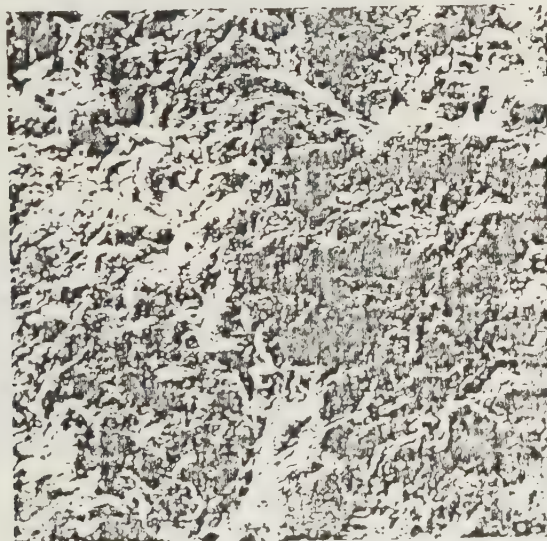


Abb. 34 b: Ausschnitt aus der in Abb. 34 a rechts gelegenen schuppigen, gröber strukturierten Oberfläche. Vergrößerung 240fach.

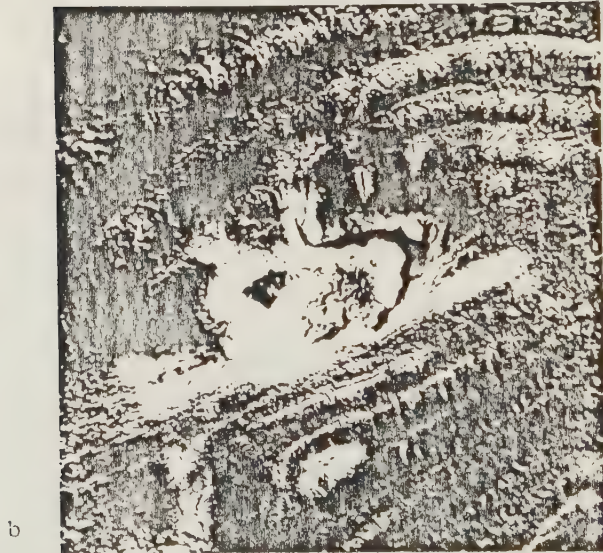
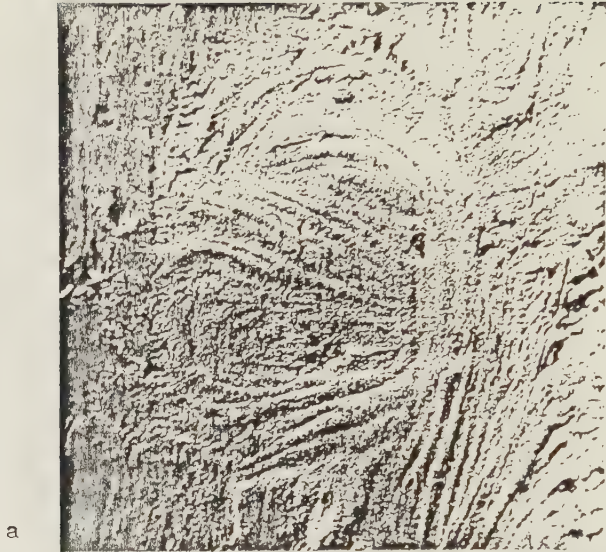


Abb. 55a, b: Parallelstreifig gewundene Oberflächenstrukturierung einer subchondralen Knochenglatze. a: In der Bildmitte ovaläre rißförmige Knochenkanalkontur. Vergrößerung jeweils 600fach.

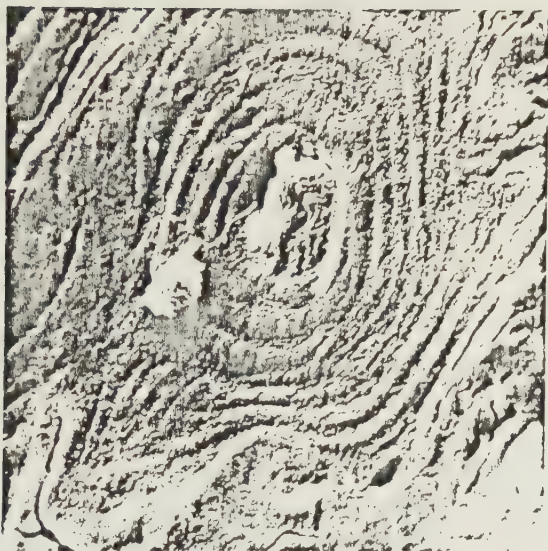


Abb. 36: In der Mitte eines konzentrisch geschichteten Gebildes hervortretendes, scheinbar weiches Gewebe. Diese in einer angeschliffenen Knochenoberfläche ange-troffene Struktur dürfte einem Havers'schen System mit zentralem Gefäß entsprechen. Vergrößerung 1000fach.

benen Strukturen um Quer- und Längsschnitte von für den Aufbau von Lamellenknochen typischen Havers'schen Systemen oder Osteonen und dazwischensliegenden Schaltlamellen auf mechanisch durch Gelenkbewegungen erzeugten Anschliffen der Kompaktschicht der knöchernen Femurkondylen handelt. Die zentral liegenden Gebilde scheinen dabei Havers'sche Gefäße des Knochengewebes darzustellen. Die in diesen Bereichen freigelegte Knochenschicht scheint unterhalb der vorher beschriebenen Schicht mit der schuppig-scholligen Oberfläche zu liegen, da sie nie direkt - wie letztere - neben Resten von faserigem, unverkalktem Knorpelgewebe an die Oberfläche trat, sondern immer erst im Anschluß an unterschiedlich breite Oberflächenareale mit der schuppigen Struktur zu beobachten war. Vorausgesetzt, diese scheinbar tiefere Schicht stellt das eigentliche Knochengewebe dar, dann muß es sich bei der darüberliegenden schuppig-scholligen Schicht, die bei einigen aufgetretenen Knochenglatzen die ganze Oberfläche bildete, um die verkalkte Übergangsschicht zwischen Knorpel und Knochen handeln.

Aufgrund der funktionellen Minderwertigkeit dieser nach Abrieb des Gelenkknorpelgewebes oberflächenbildenden verkalkten und verknöcherten Gewebeschichten hinsichtlich ihrer Druckaufnahme- und Gleitreibungseigenschaften, muß es bei fortgesetzter mechanischer Alteration zum zunehmenden Abrieb auch dieser Schichten kommen. Dadurch werden dann teilweise

Knochenmarksräume eröffnet und es entstehen in diesen Bereichen Geröll- oder Pseudozysten, angefüllt mit Zelldetritus. Weiterhin kann sich vom eröffneten Knochenmark aus Granulationsgewebe ausbilden und auf die zerstörten Gelenkflächen vorwachsen und dort zur Ausbildung von fibrösen oder auch knorpeligen Regeneraten führen, wie sie jedoch an unseren Präparaten nicht zu erkennen waren.

In den freigelegten subchondralen Gewebsoberflächen lassen sich somit in der Spätphase der Arthroseentwicklung neben stehengebliebenen Resten von Gelenkknorpelgewebe, zystischen Vertiefungen und Rißbildungen auch vermehrt Gefäßanschnitte und eventuell sogar inselförmige Gewebsproliferation und Regeneratbildungen finden, so daß die aufgedeckten Oberflächen nie ganz glatt erscheinen. (Abb. 37)

Die Tatsache, daß in der Oberfläche von freigelegtem subchondralem Knochengewebe Gefäßquerschnitte beobachtet werden konnten, wirft die Frage nach der Bedeutung dieser Gefäße für die Ernährung des normalerweise darüberliegenden Gelenkknorpelgewebes bei den verwendeten jung-erwachsenen Kaninchen auf.

##### 5. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung der implantierten Silikonprothesen

Die nach der unterschiedlich langen Beanspruchungsdauer im betreffenden Gelenk jeweils mitentnomme-



Abb. 37 a: Unebene Oberfläche einer subchondralen Schicht mit leichter Rißbildung und gewebig ausgefüllter Vertiefung. Vergrößerung 600fach.



Abb. 37 b: Subchondrale Knochenschlifffläche mit feiner, parallelstreifig gewundener Oberflächenstrukturierung mit Gefäßen und größeren zystischen Vertiefungen. Vergrößerung 200fach.

nen und mituntersuchten prothetischen Silikonkautschukimplantate zeigten unterschiedliche Befunde. Abgesehen von den luxierten und in die Gelenkhöhle abgerutschten Prothesen, die teilweise eingerissen oder in Teile zerbrochen waren, ließen sich an den Prothesen makroskopisch keine besonderen Auffälligkeiten erkennen. Bei der lichtmikroskopischen Betrachtung mit dem Stereomikroskop konnten vor allem bei einigen dicken und längere Zeit beanspruchten prothetischen Gelenkflächen, die meist auch schon mit der freigelegten knöchernen Kondylenkonvexität in Kontakt getreten waren und mit ihr unbestimmte Zeit artikuliert hatten, leichte muldenförmige Vertiefungen mit matter Oberfläche, vor allem im zentralen Hauptartikulationsbereich beobachtet werden. Bei der rasterelektronischen Untersuchung der Prothesenoberflächen fanden sich bei den letztgenannten Implantaten neben Auflagerungen von Gewebsmaterial teilweise umschriebene Bereiche mit feiner parallelstreifiger Oberflächenstrukturierung und einzelnen punktförmigen Vertiefungen von Mikrometergröße in sonst unauffälliger Umgebung. Die restlichen Prothesen zeigten erstaunlicherweise auch bei hohen Vergrößerungen kaum Hinweise auf die stattgehabte mechanische Beanspruchung. Bis auf angetrocknete Synovialflüssigkeitsdepots entsprachen sie weitgehend der mituntersuchten, nicht verwendeten Neuprothese.

## 6. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Die von uns durchgeführten rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen über die Belastbarkeit von Gelenkknorpel in der Artikulation mit Silikonkautschukprothesen unterschiedlicher Ausführung und Anpassung an das jeweilige Gelenk ergaben neben Befunden mit weitgehend dem Normalbefund entsprechenden, unveränderten Gelenkknorpeloberflächen eine Darstellung des nahezu vollständigen morphologischen Spektrums arthrotisch-degenerativer Gelenkflächenveränderungen. Die Veränderungen reichten dabei von lediglich in umschriebenen Bereichen auftretenden diskreten Aufrauungen der Gelenkknorpeloberfläche, wie sie typisch für die Frühphase der Ausbildung arthrotischer Gelenkveränderungen sind, bis hin zu im späten Stadium der Arthrose auftretender, vollständiger Zerstörung und Abtragung des Knorpelgewebes mit Freilegung des subchondralen Knochengewebes. Mit Hilfe des von uns gewählten Arthroseinduktionsmodells konnte somit eine breitgefächerte Darstellung des morphologischen Substrats dieser klinisch so bedeutsamen Gelenkerkrankung erarbeitet werden.

## E. DISKUSSION

Zu den Befunden über die Oberflächenstrukturierung der im Rahmen unserer rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen vergleichsweise mituntersuchten Normalpräparate kann gesagt werden, daß sie in der dargestellten Form weitgehend unveränderte in-vivo-Merkmale der Gelenkknorpeloberfläche verkörpern dürften. Hierfür und gegen die Ansicht, daß diese Strukturen als präparationsbedingte Artefakte anzusehen sind, sprechen Beobachtungen einer Reihe von Untersuchern, denen zufolge unterschiedlich aufbereitete Gelenkknorpelpräparate unterschiedlicher Herkunft bei Untersuchungen unterschiedlicher Art und Technik, darunter auch in-vivo-Betrachtungen von Gelenkknorpeloberflächen, die beschriebenen Strukturen in weitgehend übereinstimmender Form aufweisen. Diese Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß die rasterelektronenmikroskopisch ermittelten Oberflächenstrukturierungen reale physiologische Befunde darstellen und durch die notwendigen Aufbereitungsschritte der Präparate wenn, dann nur geringfügig verändert werden.

Jedoch muß an dieser Stelle die Einschränkung gemacht werden, daß grundsätzlich alle notwendigen Behandlungsschritte bis zur letztlichen Präparatbetrachtung in der Lage sind, artefizielle Veränderungen des Präparats hervorzurufen. Da Gelenkknorpel als sehr wasserreiches Gewebe in dieser

Hinsicht besonders empfindlich ist, sollten die speziell für die Rasterelektronenmikroskopie notwendigen Aufbereitungsschritte deshalb so schonend und sorgfältig wie möglich erfolgen.

Die an den von uns in erster Linie untersuchten Gelenkflächenpräparaten von Femurkondylen aus Kaninchenkniegelenken, an denen ein partieller Tibiagelenkflächenersatz mit Silikonkautschukprothesen unterschiedlicher Ausführung und Anpassung erfolgt war, mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie gewonnenen Einblicke in die Morphologie arthrotischer Gelenkflächenveränderungen unterschiedlicher Ausprägung und Erscheinungsform gilt es nun zu objektivieren und zu beurteilen. Neben der Morphologie der arthrotischen Erscheinungen am jeweiligen Gelenk müssen jedoch auch die für ihre Entstehung bedeutsamen aetiologischen Faktoren und die an der Ausbildung beteiligten Pathomechanismen betrachtet und erörtert werden. Auch muß der Ausprägungsgrad der degenerativen Veränderungen an der betreffenden Prothesenkontaktgelenkfläche in Beziehung zu den biomechanischen Verhältnissen nach der unterschiedlich ausgeführten Prothesenimplantation im jeweiligen Gelenk gesetzt werden.

Dafür mag es hilfreich sein, an dieser Stelle eine Übersicht und eine kurze Erläuterung bisher zur experimentellen Induktion von Arthrose durchgeführten Arbeiten und der dabei angewandten Modelle zu geben und die eigenen Beobachtungen und Ergebnisse vor diesem Hintergrund zu betrachten und zu beurteilen.

## I. ÜBERBLICK ÜBER BISHER ANGEWANDTE MODELLE ZUR EXPERIMENTELLEN ARTHROSEINDUKTION

---

Versuche mit der Zielsetzung, arthrotische Gelenkveränderungen zu erzeugen und in ihrem Ausmaß und ihrer Morphologie zu beschreiben, wurden bereits vor mehr als hundert Jahren und seitdem von einer Vielzahl von Untersuchern auf vielfältigste Art und Weise und mit zum Teil unterschiedlichen Ergebnissen durchgeführt. Eine Zusammenstellung der bis dahin auf diesem Gebiet durchgeführten Arbeiten finden wir in einer 1972 von MOSKOWITZ veröffentlichten Übersicht.

### 1. Systemisch ausgelöste Gelenkveränderungen

Neben Untersuchungen über die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung einer Arthrose wurden danach eine Reihe von Versuchen durchgeführt, die den Einfluß bestimmter endokriner, metabolischer, nutritiver oder toxischer Besonderheiten auf Entstehung und Ausbildung arthrotischer Veränderungen abzumessen suchten. Dabei wurden sowohl spontan aufgetretene Fälle endokriner Störungen und metabolischer Grunderkrankungen wie Akromegalie und Hypothyreose oder Diabetes mellitus (WAINE 1967) und Alkaptonurie (LEWIS 1926) auf ihre Beziehung zu arthrotischen Gelenkveränderungen untersucht, als auch experimentell derartige Veränderungen simuliert wurden. So wurde von SILBERBERG (1965) der Effekt von Somatotropin wie auch von Somatotropinmangel (1966 a) und von Nebennierenrindenhormonen (1966 b) auf die

### Experimentelle Arthroseinduktionsmodelle

- Auslösung durch systemische Einflüsse
- Auslösung durch intrartikuläre Injektionen
- Gelenkflächendefektbildungen
- Immobilisationsversuche
  - mit physiologischer Belastung
  - mit zusätzlicher Entlastung ( +Denervierung)
  - in Zwangsstellung
  - mit anschließender Remobilisation
- Kompressionsmodelle
- Entlastungsmodelle
- Patellektomiemodelle ( partiell, total)
- Patelladislokationsmodell
- Instabilitätsversuche mit experimentellen Bandläsionen
- Menishektomiemodell
- Inkongruenzmodelle
  - über Fraktur mit Fragmentdislokation
  - über Fehlstellungsdeformität

Knorpelstruktur im Gelenk untersucht. Ebenfalls von SILBERBERG werden die Einflüsse von Unterernährung (1967) oder beispielsweise einer an gesättigten Fettsäuren reichen Diät bei Mäusen (1960) auf den Gelenkstatus beschrieben.

## 2. Arthroseinduktion durch intraartikuläre Injektion unterschiedlicher Substanzen

Im Gegensatz zu dieser systemischen Beeinflussung des Gelenkknorpels wurde von einer Reihe anderer Autoren eine direkte intraartikuläre Injektion unterschiedlicher Stoffe zur Erzeugung arthrotischer Gelenkveränderungen durchgeführt. Nach Injektion von Gelenkknorpelbestandteilen, zum Teil in Verbindung mit Knochenfragmenten, wurden von BENNETT u.a. (1932) keine bemerkenswerten Veränderungen, von LLOYD-ROBERTS (1953) eine reaktive Synovialhyperplasie und fibroplastische Veränderungen und von GEORGE und CHRISMAN (1968), sowie von CHRISMAN u.a. (1965) eine Synovitis, bei letzteren in Verbindung mit randwärtiger Ausbildung von Exostosen und Zysten beobachtet.

Durch intraartikuläre Corticosteroidapplikation an Kaninchenkniegelenken konnten SALTER (1967) und MOSKOWITZ (1970) Gelenkknorpelveränderungen hervorrufen, die ihrer Ansicht nach jedoch nicht unbedingt arthrosetypisch waren. Dagegen entsprachen die von MURRAY (1964) durch wiederholte intraartikuläre Papaininjektionen erzeugten degenerativen Erscheinungen am Gelenkknorpel weitgehend dem Bild einer nicht artefiziellen Osteoarthritis

mit Fibrillation, Abhebungen und Verdünnung des Gelenkknorpels. Die in diesem Fall und auch nach Injektion von Streptolysin S (WEISSMAN 1965) und dem ebenfalls lysosomenzerstörenden Antibiotikum Filipin aufgetretenen, einer entzündlich-rheumatischen Gelenkknorpelaffektion ähnelnden, degenerativen Gelenkknorpelveränderungen sind hinsichtlich ihrer Aetiologie jedoch nicht eindeutig und ausschließlich auf die proteolytische Wirkung der injizierten Substanzen zurückzuführen, da jeweils eine geringgradige Begleitsynovitis auftrat und andere chemische Stoffe ähnliche Veränderungen hervorrufen können (SOKOLOFF 1969).

### 3. Experimentell gesetzte Gelenkflächenläsionen zur Untersuchung degenerativer und regenerativer Reaktionen des Gelenkknorpels

Eine ganze Reihe von Untersuchern, angefangen bei AXHAUSEN (1912) über FISHER (1922), BURCKHARDT (1924), BENNETT und Mitarbeiter (1932), CARLSSON (1957), CALANDRUCCIO und GILMER (1962 und MEACHIM (1963) bis zu PUHL und Mitarbeitern (1973 a,b) und SALTER (1980) erzeugte unterschiedlich geformte Gelenkknorpeldefekte und untersuchte die Reaktionen des Gelenkknorpels auf diesen Reiz. Neben unterschiedlich stark ausgeprägten degenerativen Veränderungen, die in einigen Fällen auch völlig ausblieben, wurden von den Autoren teilweise insbesondere regenerative Vorgänge des Gelenkknorpels im Defektbereich beschrieben. MEACHIM (1963) stellte histologisch im

Defektbereich Zellansammlungen in den tieferen Schichten und autoradiographisch eine anfängliche Vermehrung der Chondroitinsulfatproduktion der Chondrocyten fest.

Von PUHL und Mitarbeitern (1973 a,b) wurde mit Hilfe der Lichtmikroskopie und der Transmissions- und Rasterelektronenmikroskopie ebenfalls die Frage nach den regenerativen Möglichkeiten des Gelenkknorpelgewebes auf Verletzungen und Substanzdefekte untersucht. Die mit unterschiedlich tiefen, senkrechten Defekten versehenen Kaninchenfemurkondylen wiesen nach unterschiedlicher Zeit neben regressiven Veränderungen auch reparative Vorgänge in Form von zunächst fibrotischem und später knorpelig transformiertem Regenerationsgewebe an den Defekten auf. Bei tiefergehenden Verletzungen mit Eröffnung der subchondralen Knochenmarkräume kam es zur Ausbildung eines von hier ausgehenden, den Defekt wenigstens teilweise ausfüllenden Granulationsgewebes. Nach KROMPECHER (1955) kann sich dieses Granulationsgewebe metaplastisch in hyalines Knorpelgewebe umwandeln.

GHADIALLY und Mitarbeiter (1974) setzten die Gelenkknorpeldefekte nicht senkrecht zur Gelenkfläche, sondern entfernten an 18 jungen Kaninchen tangential zur Oberfläche verlaufende Gelenkknorpelscheibchen von etwa 2 mm Durchmesser. Bei den 6 Monate später durchgeführten rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen der

die Gelenkknorpelschicht nur jeweils partiell durchsetzenden Defekte beobachteten sie über den Verletzungsarealen die Ausbildung einer feingewebten, homogenen Deckschicht mit aufgelagerten, lappigen und fadenförmigen Strukturen, die sie auf belastungs- und bewegungsabhängiges Einwachsen von Knorpelgewebe zurückführten.

Von SALTER (1980) wurde die Abhängigkeit der Heilung von tiefen Gelenkknorpeldefekten teils unter ständiger passiver Bewegung und teils unter Immobilisation beziehungsweise intermittierender aktiver Bewegung untersucht. Dabei wurde die Frage aufgeworfen, in welchem Maße das neugebildete Reparatursgewebe normaler Belastung überhaupt standhalten kann.

#### 4. Immobilisations- und Entlastungs-, bzw. Kompressions-Modelle bei der experimentellen Arthroseauslösung

Eine Reihe von diesbezüglich durchgeführten Versuchen unterschiedlicher Autoren basiert auf der Frage, ob Immobilisation eines Gelenkes alleine oder in Verbindung mit Entlastung, bzw. Kompression der Gelenkflächen arthrotische Erscheinungen am Gelenkknorpel induzieren kann.

Diese Frage steht in engem Zusammenhang mit dem oben besprochenen Modus der Gelenkknorpelernährung, die am erwachsenen Gelenk fast ausschließlich über Diffusionsvorgänge von der Synovialflüssigkeit aus erfolgt. Unter Immobilisation eines Gelenkes entfällt

nämlich der Vorgang der mechanischen Verteilung der ernährenden Synovialflüssigkeit auf die Gesamtgelenkfläche. Bei der zusätzlichen Entlastung des Gelenkes kommt es zu einer Verschlechterung der Diffusionsvorgänge von Nährstoffen in das Gelenkknorpelgewebe, während bei der experimentellen Kompression der Gelenkflächen neben der mechanischen Beeinträchtigung des Gelenkknorpels infolge der druckbedingt eingeschränkten Benetzung mit Synovialflüssigkeit eine Reduzierung der Nährstoffversorgung auftritt (TRIAS 1961).

Von EVANS und Mitarbeitern (1960) wurden durch Immobilisation an Rattenkniegelenken neben atrophischen und fokalen, fasrig-transformatorischen Vorgängen arthroseähnliche Veränderungen des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens induziert und deren Reversibilität durch Remobilisation untersucht. Die in den ruhiggestellten Gelenken aufgetretenen Veränderungen wie Auffaserungen bis hin zu Ulcerationen des Gelenkknorpels und Abweichungen von Größe und Zahl der zellulären Gewebelemente sowie eine vermehrte Vaskularisation in den subchondralen Gelenkanteilen waren auch nach Wiederherstellung der Gelenkbeweglichkeit nicht wieder rückgängig zu machen.

HALL (1963) führte ähnliche Versuche mit Immobilisation und Remobilisation von Rattenkniegelenken durch und untersuchte zusätzlich die Wirkung von alleiniger Immobilisation gleichartiger Gelenke in Extensionsstellung mittels externer Drahtfixierung (1964). Im Gegensatz zu den Befunden von

KOCH (1927) und EVANS (1960), bei denen unter ähnlichen Bedingungen Veränderungen des Gelenkknorpels vornehmlich im Bereich der Kontaktflächen auftraten, fanden sich bei HALL nach unterschiedlich langer Ruhigstellung der Gelenke die degenerativen Veränderungen wie Nekrosen und Erweichung des Gelenkknorpelgewebes wie auch bei RHEYER (1873) und bei HARRISON und Mitarbeitern (1963) hauptsächlich in den Gelenkbereichen ohne direkten Kontakt mit dem Artikulationspartner. Das von HALL in diesen Bereichen auch beobachtete Vorwachsen von Synovialmembran auf die Gelenkfläche, was als sogenannter "arthrotischer Pannus" eine Vorstufe der Osteophytenbildung darstellen dürfte, war auch an einigen unserer Präparate in Form einer derben, der Oberfläche fest anhaftenden Bindegewebsschicht aufgefallen.

Da in diesen Gelenken plane prothetische Gelenkflächen implantiert worden waren und die seitlichen Gelenkflächenareale der Femurkondyle nicht mehr, wie am natürlichen Gelenk, mit der leicht konkaven Tibiakniegelenkfläche in gelenkigem Kontakt waren, herrschten in diesen Bereichen einer Gelenkimmobilisation entsprechende Bedingungen, was die Ähnlichkeit des auftretenden Veränderungsmusters erklären könnte.

Bei HALL zeigten die in Kontakt befindlichen Gelenkflächenareale vornehmlich Abflachung der Gelenkfläche und Verdickung des Gelenkknorpels, während bei ähnlichen Versuchen bei TRIAS (1965)

und später bei MATTHIAS (1966) in diesem Kontaktbereich Verdünnung des Gelenkknorpels bis hin zur Freilegung des subchondralen Knochens festgestellt wurde.

THAXTER und Mitarbeiter (1965) erweiterten die Immobilisationsversuche dadurch, daß sie bei einer Gruppe von Ratten das Kniegelenk in Funktionsstellung fixierten und dabei weiter belasten ließen, bei einer zweiten Gruppe das immobilisierte Kniegelenk zusätzlich entlasteten und bei einer dritten Gruppe obendrein denervierten. Bei den Präparaten der in Funktionsstellung fixierten und weiter belasteten Tiere stellte er, wie EVANS (1960) vor ihm auch, Adhäsionen zwischen den Gelenkflächen, eine Vermehrung von Synovialschleimhaut und umgebendem Bindegewebe und eine leichte Verringerung der Zellzahl im Gelenkflächenkontaktbereich, sowie bei zwei Versuchstieren beginnende Osteophytenbildung fest. Ähnliche Gelenkveränderungen traten bei der zweiten Gruppe auf, so daß also anscheinend Immobilisation ohne zusätzliche Belastung entsprechende Vorgänge auslösen kann. Bei den Präparaten der Kniegelenke, die neben der Immobilisierung und Entlastung denerviert worden waren, wurden vergleichbare Veränderungen, die jedoch relativ schwächer ausgeprägt waren, festgestellt. Diese Abstufung der Erscheinungen läßt einen gewissen Einfluß der statischen Belastung durch Muskelzug bei der Arthroseentstehung am ruhiggestellten Gelenk vermuten.

Die erwähnten, von MATTHIAS (1966) durchgeführten Versuche basierten auf der Gelenkruhistellung in extremer Beugeposition durch Hemizerklage ohne zusätzliche Druckbelastung der Gelenkflächen. Er beobachtete dabei makroskopisch eine Kapselschrumpfung, eine verminderte Menge von Synovialflüssigkeit, eine Infiltration des Gelenkinnenraums mit Bindegewebe, eine Blauverfärbung des Gelenkknorpels, sowie eine Lockerung der betroffenen Bänder. Mikroskopisch stellte MATTHIAS vor allem in den Kontaktarealen der Gelenkflächen die bereits oben angeführte Verminderung der Knorpelschichtdicke bis hin zu völligem Knorpelverlust und die Ausbildung einer subchondralen Knochenatrophie fest.

Von SALTER 1960 und 1967 durchgeführte Immobilisationsversuche mit Gelenkruhistellung in unphysiologischer Zwangshaltung ergaben die gleichen Veränderungen der Gelenkflächen, wie sie ähnlich bei äußerer Gelenkflächenkompression druckbedingt auftreten. Weiterhin fand er, wie auch HALL (1963) bereits an immobilisierten Kaninchenkniegelenken, eine, die Gelenkkontaktflächen aussparende Auflagerung von Synovialgewebe auf der Gelenkknorpeloberfläche mit Degeneration des Gelenkknorpels in diesen Bereichen. Eine Remobilisation dieser Gelenke über einige Monate führte zur Ausbildung einer degenerativen Arthritis.

Ähnliche Ergebnisse wurden von REFIOR und HÜBNER (1978) bei kombiniert makroskopischen, histologischen und raster- und transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchungen von Kniegelenkspräpa-

raten von Kaninchen, die nach 2 - 4wöchiger Immobilisation wieder anschließend für ein halbes Jahr remobilisiert wurden, berichtet. Wie schon bei EVANS (1960) mußte dabei jedoch festgestellt werden, daß die durch die Immobilisation verursachten Gelenkveränderungen auch nach Remobilisation irreversibel, ja sogar progressiv waren und zum Vollbild der Arthrose führten.

Diese Beobachtung ist von erheblicher klinischer Bedeutung, da bei der Mehrzahl der Fälle konservativer Frakturbehandlung vergleichbare oder auch längere Zeiträume mit Ruhigstellung von Gelenken erforderlich sind. Wenngleich die Reaktionen am ruhiggestellten Kaninchenkniegelenk nicht in gleicher Form an menschlichen, therapeutisch immobilisierten Gelenken ablaufen müssen, so ist das Auftreten ähnlicher Veränderungen unter analogen Bedingungen zumindest nicht auszuschließen.

Neben den vorgestellten Beispielen aus der langen Reihe der bisher durchgeführten Immobilisationsversuche an Gelenken, gibt es eine weitere Anzahl von Autoren, die dieses Modell zum Immobilisations-Kompressions-Modell erweitert haben.

SALTER und FIELD (1960) haben derartige Versuche mit Kombination von Gelenkimmobilisation und Kompression der Gelenkflächen mittels einer externen Schraubvorrichtung an Kniegelenken durchgeführt, wobei diese an Stahlstiften, die durch die proximale Tibia- und distale Femurdiaphyse gebohrt

worden waren, ansetzte. In diesen zusätzlich druckbelasteten, ruhiggestellten Gelenken kam es ohne Ausnahme bereits nach 6 Tagen in den belasteten Arealen zu oberflächlichen nekrotischen Gelenkknorpelveränderungen und zu Umformungen der Epiphyse. Bei entsprechend langer kontinuierlicher Krafteinwirkung entstanden tiefgreifende Gewebsdefekte mit lokalem Verlust der gesamten Gelenkknorpelschicht und Freilegung des subchondralen Knochens.

Den Anstoß zu diesen Versuchen bot die Beobachtung des gehäuften Auftretens von degenerativen Gelenkveränderungen im Anschluß an orthopädische Maßnahmen, bei denen die Gelenke in Zwangsstellung immobilisiert worden waren.

Von TRUETA wurde bereits 1956 über ähnlich aufgebaute Versuche berichtet.

TRIAS (1961) stellte nach Anwendung einer Klammerkompressionsvorrichtung an den Präparaten bereits nach 4 Tagen einsetzende und letztlich wie bei SALTER (1960) schwere Veränderungen am Gelenk fest, wie Auffaserung des Gelenkknorpels, Degeneration von Chondrocyten, Knorpelabrieb und Eburnisation und Sklerosierung im subchondralen Knochengewebe mit Ausbildung von Zysten und Anzeichen von regenerativen Vorgängen. Die beobachteten degenerativen Veränderungen erschienen ihm dabei als typisch und der menschlichen Gelenkarthrose vergleichbar.

Weitere Versuche zur Arthroseinduktion über äussere Spannvorrichtungen wurden von CRELIN und SOUTHWICK (1964) und von WALCHER und STÜRZ (1971) mit ähnlichen Ergebnissen durchgeführt.

Die unter Kompression der Gelenkflächen eines ruhiggestellten Gelenkes aufgetretenen degenerativen Veränderungen, die von SALTER und FIELD (1960) als "Drucknekrose des Knorpels" bezeichnet wurden, sind wohl größtenteils auf die druckbedingte Beeinträchtigung der Nährstoffversorgung des Gelenkknorpels und insbesondere der Chondrocyten über die Synovialflüssigkeit und die im Austausch mit dieser stehende interstitielle Gewebsflüssigkeit zurückzuführen (SOKOLOFF 1969). Die dadurch reduzierte Leistungsfähigkeit des Gelenkknorpels bedingt zusammen mit der gleichzeitig einwirkenden mechanischen Überlastung die strukturelle und funktionelle Entgleisung im Gelenk. Bei wiederhergestellter Gelenkbeweglichkeit stellen diese druckbedingten Gewebsveränderungen den Ausgangspunkt für die Entwicklung progressiver arthrotischer und arthritischer Veränderungen dar.

Die im Rahmen der bisher von anderen Autoren durchgeführten Immobilisations-Kompressions-Versuche erstellten Befunde und die diesbezüglich angeführten Theorien hinsichtlich der pathogenetischen Entstehungsmechanismen sind für das Verständnis der in unserer Versuchsreihe teilweise aufgetretenen Veränderungen von wesentlicher Be-

deutung. Da bei dem von uns durchgeführten partiellen Gelenkflächenersatz mit Silikonkautschukprothesen in den Kaninchenkniegelenken in einigen Fällen sehr dicke Prothesenartikulationsflächen, die in Relation zur Stärke der für den Gelenkersatz entfernten Tibiaplateauscheibe sicherlich eine Fehlanpassung und Grund für ein funktionelles Mißverhältnis darstellten, implantiert worden waren, war an diesen Gelenken bei unverändertem Bandapparat entsprechend dem Kompressionsmodell mit einer Vergrößerung der auftretenden Druckbelastung der Gelenkflächen und sonstigen Gelenkanteile zu rechnen. Die infolge der Implantation zu dicker Prothesen ungünstigen Artikulationsbedingungen mit verstärkter mechanischer Beanspruchung der Gelenkflächen erfuhren in diesen Fällen durch den Umstand eine Verschlechterung, daß es unter verstärkter Druckbelastung zu einer Beeinträchtigung der Dicke und der Beschaffenheit des Synovialflüssigkeitsschmierfilms zwischen den Gelenkflächen kommt. Dabei kann diese kraftaufnehmende und reibungsvermindernde Gleitmittelschicht unterbrochen werden, woraus ein verstärkter Trokkanabrieb des in seinen mechanisch-funktionellen Eigenschaften bereits druckbedingt alterierten Gelenkknorpels resultiert (COTTA 1973). Ferner kann es über diese mechanische Verdünnung und das eventuelle Reißen des Synovialflüssigkeitsfilms zwischen den Gelenkflächen, wie oben bereits angeführt, über eine Verminderung der Knorpelge-

websdurchsaftung zu Herabsetzung seiner Druckpolsterfunktion nach Wasserkissenart und zu Verschlechterung seiner Nährstoffversorgung aus dem Gelenklumen kommen (SOKOLOFF 1969). Diese Beeinträchtigung der struktur- und funktionserhaltenden Mechanismen mußte unter diesen Bedingungen das Mißverhältnis zwischen Gelenkknorpelbelastung und seiner Belastbarkeit verstärken und zu Progredienz der bereits aufgetretenen degenerativen Veränderungen beitragen.

THOMPSON kombinierte bei seinen 1970 veröffentlichten Untersuchungen bei einem Teil der Versuchstiere Immobilisation mit Kompression der Gelenkflächen mittels an Stahlnägeln in Tibia und Femur ansetzendem Gummizug. Bei den anderen Tieren erfolgte partielle Entlastung der Gelenkflächen im Kniegelenk durch Resektion einer Femurkondyle. Dabei traten unter den gegensätzlichen Artikulationsbedingungen in den Gelenken der beiden Tiergruppen degenerative Veränderungen weitgehend ähnlicher Art auf, darunter histologische Auffälligkeiten wie Verlust der metachromatischen Anfärbbarkeit bestimmter Regionen und typische Kernanfärbungen. Dagegen stellte THOMPSON als Unterschied an den komprimierten Gelenkanteilen Hypertrophie der subchondralen Knochenregion mit Persistenz der verkalkten Übergangsschicht vom Knorpel zum Knochen fest, während er in den entlasteten Gelenkbereichen lokale Osteoporosis, Verlust der verkalkten

Knorpel-Knochen-Grenzschicht, sowie das Einwachsen von Gefäßen in diese Regionen vom subchondralen Gewebe her vorfand.

In Übereinstimmung mit diesen Befunden wurde von uns, wie im Ergebnisteil berichtet, in den mittleren, hauptsächlich belasteten Kondylenkonvexitätsbereichen bei Ausbildung einer subchondralen Knochenglatze eine ausgeprägt dicke, sklerosierte Schicht mit relativ unebener, schuppig-scholliger Oberfläche beobachtet. Da diese Schicht direkt in Bereiche mit zerstörten faserigen Gelenkknorpelresten übergang, dürfte sie der von THOMPSON beschriebenen verkalkten sklerosierten Übergangsschicht zwischen Knorpel- und Knochengewebe in den komprimierten Gelenkflächenarealen entsprechen. Der ständige Reiz der Kompression hat dabei wohl zur reaktiven Sklerosierung dieser Schicht geführt.

In den mehr randwärtigen Bereichen einer Femurkondyle, deren Gelenkknorpelüberzug im Rahmen des arthrotischen Geschehens abgetragen worden war, wurde dagegen eine scheinbar unterhalb dieser schuppigen Übergangsschicht gelegene homogenere Knochenoberfläche angetroffen. Die Beobachtung, daß diese glattere Schicht im Gegensatz zur Schicht mit der schuppigen Oberfläche nie direkt an Reste von zerstörtem fasrigem Gelenkknorpelgewebe angrenzte, sondern immer erst im Anschluß an die schuppige Schicht innerhalb der subchondralen Glatze auf-

trat, legt den Schluß nahe, daß es sich hierbei erst um die eigentliche freigelegte Knochenoberfläche handelt und die schuppigen Areale die Übergangsschicht darstellen. Bestätigt wird diese Ansicht noch dadurch, daß diese glattere Knochenoberfläche konzentrische und parallel-streifig-gewundene Linienstrukturen erkennen läßt, eine Morphologie, wie sie typisch für den aus HAVERS'schen Systemen aufgebauten lamellären Knochen ist. Zudem fanden sich oft im Zentrum dieser konzentrisch ineinander geschichteten Lamellenzyklinder auffällige, gefäßähnliche Gebilde, die zum Teil leicht prominent waren und die Andeutung eines Lumens zeigten.

Da THOMPSON über diese Beobachtung von Gefäßquerschnitten in den entlasteten Gelenkflächenarealen ebenfalls berichtet hat, stellt sich die Frage, ob bei arthrotisch veränderten Gelenkflächen von den mechanisch im geringeren Maße beanspruchten Gelenkbereichen regenerative Prozesse oder Aufräumungsvorgänge mit vermehrtem Vordringen von Gefäßen ausgehen können und welche Bedeutung diesem Mechanismus unter den gegebenen Bedingungen zuzumessen ist. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, daß die in diesen Randbereichen der Femurkondylen beobachteten Gefäße auch im Normalpräparat anzutreffen sind und lediglich durch den Gelenkknorpelabrieb im Rahmen der degenerativen Gelenkveränderungen in der Knochenoberfläche freigelegt werden. Sollte dem so sein, würde sich die Frage nach der Bedeutung die-

ser Gefäße für die Ernährung des gesamten Gelenkknorpels oder lediglich seiner tieferliegenden Schichten in den Kniegelenken der untersuchten jung-adoleszenten Kaninchen erheben, was ja auch von einer Reihe anderer Autoren diskutiert und teilweise für durchaus wahrscheinlich erachtet wird.

Wie schon bei THOMPSON (1970) und bei HALL (1969) angeführt, so fand sich auch bereits bei HARRISON (1963) die klinische Beobachtung, daß Knorpeldegeneration in nicht belasteten Gelenkflächenanteilen auftritt. BENNETT und Mitarbeiter wiesen schon 1932 nach, daß Aufhebung des gelenkigen Kontaktes in Kniegelenken Knorpelatrophie und Ausbildung eines Pannusgewebes bewirkt, so daß für die normale Morphologie, Ernährung und Funktion des Gelenkes Gelenkflächenkontakt und -belastung eine wichtige Rolle zu spielen scheinen (MOSKOWITZ 1972).

Das von BENNETT und auch von HALL beschriebene Pannusgewebe auf den entlasteten Gelenkflächen war auch, wie erwähnt, teilweise in den umbelasteten Gelenkflächenarealen unserer Präparate aufgefallen und dürfte eine vom Grenzgebiet Gelenkknorpel-Synovialschleimhaut ausgehende Gewebsreaktion auf fehlenden oder veränderten funktionellen Reiz darstellen. Dieser arthrotische Pannus hat im Gegensatz zu den bei der chronischen Polyarthritiden auftretenden primär keinen entzündlichen und destrukturierenden Charakter. Er stellt offenbar viel-

mehr die Vorstufe und den Ausgangspunkt für eine über knorpelige und knöcherne Metaplasie aus diesem bindegewebigen Proliferat hervorgehende osteophytäre Randwulstbildung im Rahmen der arthrotischen Gelenkveränderungen dar.

Für die normale Morphologie, Ernährung und Funktion des Gelenkes scheinen demzufolge der ungestörte Gelenkflächenkontakt und die physiologische Gelenkbelastung eine wichtige Rolle zu spielen.

#### 5. Patellektomie- und Patelladislokationsmodelle der experimentellen Arthroseauslösung

In ähnlicher Weise wie bei den oben besprochenen Entlastungsversuchen, führte experimentelle Patellektomie mit partieller oder vollständiger Entfernung der Patella (BRUCE und WALMSLEY 1942) (COHN 1944) (DE PALMA und FLYNN 1958) an den Kniegelenken der Versuchstiere über die dadurch im Patellofemoralgelenk entstandene Artikulationsaufhebung und Entlastung der Gelenkflächen zu unterschiedlich gestalteten und ausgeprägten arthrotischen Veränderungen. Neben Abhebungen von Gelenkknorpelschichten bis hin zur Freilegung von subchondralem Knochen und arthrosetypischen Grundsubstanz- und Zellveränderungen wird im Rahmen dieser Versuche von den Autoren auch auffällige Vaskularisation und die Ausbildung oben erwähnter bindegewebiger, schichtförmiger Gewebsproliferationen auf der Gelenkfläche beschrieben. Die Verände-

rungen bei partieller Patellektomie sowie bei jüngeren Versuchstieren waren weniger stark ausgeprägt.

Ursächlich können bei der Entstehung dieser Gelenkveränderungen neben dem aufgehobenen Gelenkflächenkontakt und der dadurch beeinträchtigten Ernährung des Gelenkknorpels auch der unphysiologische Kontakt mit der durch die Patellektomie gelenkflächenbildenden Quadrizepssehne sowie proteolytischer Enzymeinfluß seitens der proliferierten Synovialschleimhaut und der experimentellen Gewebsverletzung eine gewisse Rolle spielen (MOSKOWITZ 1972).

Auf der Grundlage der Beobachtung, daß beim Menschen infolge chronisch rezidivierender Subluxationen und Luxationen der Patella degenerative Gelenkveränderungen auftreten, erzeugten BENNETT und Mitarbeiter (1932) experimentelle Patelladisllokation an Hundekniegelenken. Sie berichten dabei über im Rahmen dieser Versuche aufgetretene Gelenkveränderungen wie Ausbildung eines Pannusgewebes und einer hypertrophen Synovialitis, Gelenkmausbildung, sowie degenerative und proliferative Vorgänge am Gelenkknorpel und am subchondralen Knochengewebe.

Auch bei unseren Untersuchungen konnten an einigen Femurkondylenpräparaten ebenfalls im Bereich der proximalen, nicht unmittelbar mit der implantierten Prothese artikulierenden Kondylen -

Konvexität mehr oder weniger stark ausgeprägte degenerative Gelenkknorpelveränderungen festgestellt werden, die wenigstens zum Teil durch Verlagerung der Quadrizepssehne und damit einhergehender Patelladislokation und Gelenkflächeninkongruenz infolge der Implantation überdimensionierter Prothesen in den entsprechenden Kniegelenken hervorgerufen worden sein könnten.

6. Arthroseinduktionsmodelle mit experimenteller Gelenkinstabilität und Gelenkflächeninkongruenz infolge von Bandläsionen und Meniskektomie.

Die Artikulationsbedingungen nach Dislokation der Patella leiten direkt zu diesem Modell der Arthroseerzeugung aufgrund experimenteller Gelenkinstabilität und Gelenkflächeninkongruenz über.

Die klinische Beobachtung, daß Bandläsionen infolge der dabei an den betroffenen Gelenken auftretenden Instabilität und Gelenkflächeninkongruenzen zu degenerativen Gelenkveränderungen führen, stellt die Grundlage für eine Reihe von Untersuchungen dar, die sich mit diesbezüglichen Modellen der Arthroseinduktion auseinandersetzen.

Als wesentliches Merkmal arthrotischer Gelenkveränderungen stellte MARSHALL (1969) an Kniegelenken von Hunden nach Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes die für instabile Gelenke mit

veränderter funktioneller Belastung typische Osteophytenbildung heraus. Daneben fand er Bindegewebsproliferation mit Vorwachsen von hyperplastischer Synovialschleimhaut auf die Gelenkknorpeloberfläche, sowie stellenweise Verfärbung und Erosion des Gelenkknorpels und in bestimmten Gelenkflächenarealen auch Knorpelschichtverdickung und bindegewebige Reparatoren von Gewebsdefekten.

Weitere Versuche mit dem Ziel, Arthrose durch Instabilisierung von Gelenken mittels Durchtrennung von Bändern zu induzieren, wurden von POND und NUKI (1973) und von MC DEVITT (1976, 1977), sowie von BOHR (1976) unter besonderer Beachtung der von den Gefäßen ausgehenden Reaktionen mit Hilfe von szintigraphischen und mikroangiographischen Methoden und von EYRE (1980) unter Hervorhebung metabolisch-biochemischer Aspekte des arthrotischen Geschehens über radiochemische Markierungsverfahren durchgeführt.

In Erweiterung dieses Modells wurde von HULTH und Mitarbeitern (1970) zusätzlich zur Durchtrennung beider Kreuzbänder in Kaninchenknien Gelenken das mediale Kollateralband durchtrennt und der mediale Meniskus entfernt. Neben von anderen vergleichbaren Untersuchungen her bekannten Befunden wie Störungen der Zellanordnung und Abhebungen und Mißbildungen des Gelenkknorpels, sowie osteophytenähnlichen Faserkapsel- und Knochenneubildungen, stell-

ten sie mittels Autoradiographie fest, daß in arthrotischen Gelenken mitotische Zellteilungen, die an Gelenkknorpel erwachsener Individuen unter normalen Bedingungen nicht beobachtet wird, induziert werden können.

Das gleiche Arthroseinduktionsmodell verwendeten EHRLICH und Mitarbeiter (1975), um neben den auch bei der menschlichen Arthrose beobachtbaren histologischen Gelenkveränderungen biochemische Gelenkknorpelgewebsanalysen durchzuführen. Sie konnten an dem unter den experimentellen Bedingungen degenerativ veränderten Gelenkknorpel eine relative Proteoglykanverarmung, sowie eine Erhöhung des sauren Phosphatase und der Synthese- und Umsatzraten von Protein und Glykosaminoglykan feststellen.

Mit der Arthroseauslösung durch vollständige beziehungsweise partielle Meniscusentfernung allein, ohne zusätzliche Bandläsionen befassen sich unter anderem Arbeiten von MOSKOWITZ und Mitarbeitern (1973), von LUTFI (1975), sowie von SHAPIRO (1980) und FLOMAN (1980). In den drei erstgenannten Veröffentlichungen wird dabei vornehmlich über makroskopische und histologische Befunde berichtet, wie Mattigkeit der Oberfläche, Gelenkknorpelverdünnung, -erosion und -ulzeration mit Fissurbildungen und schichtenförmigen Abhebungen bis hin zur Freilegung des verdickten und sklerosierten

subchondralen Knochengewebes, sowie Ausbildung von Osteophyten und Veränderungen in der Zahl und der Anordnung der Chondrocyten in den durch die Meniscusentfernung betroffenen Gelenkarealen.

In der von FLOMAN und Mitarbeitern (1980) veröffentlichten Arbeit finden wir Beobachtungen über Veränderungen des Gelenkknorpelstoffwechsels nach Entfernung des Meniscus der betreffenden Seite. Mit Hilfe radiochemischer Markierungsanalysen konnten sie ausgehend von bereits bekannten Stoffwechseleränderungen im arthrotischen Knorpelgewebe, wie vermehrte Sulfataufnahme (COLLINS 1960), vermehrte Wasseraufnahme und veränderte Proteoglykanzusammensetzung (MC DEVITT 1977), sowie Kollagensyntheseveränderungen (FLOMAN 1980), nachweisen, daß bei experimentell erzeugter Arthrose 2-5 mal soviel radioaktiv markiertes Prolin und Hydroxyprolin in Kollagen eingebaut wird wie im Normalknorpel. Dabei war das neugebildete Kollagen vornehmlich vom Typ I und nur zu einem geringen Teil von dem im Normalknorpel überwiegenden Typ II. Nach einem Intervall von 2 - 5 Wochen fiel an den operierten Kaninchenkniegelenken im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Entzündung der Synovialschleimhaut eine Erhöhung des Verhältnisses von  $^3\text{H}$ -Galactosamin zu  $^3\text{H}$ -Glucosamin auf.

Da auch für die von uns durchgeführte Implantation von Tibiaplateau-Teilprothesen an den Kniegelenken der Versuchstiere eine Entfernung des

medialen Meniscus notwendig war, kann dieser Schritt im Hinblick auf die in anderen Versuchen aufgetretenen arthrotischen Veränderungen an Gelenken, bei denen dies der einzige arthroseinduzierende Faktor war, bei unserem Modell durchaus auch zur Arthroseentstehung beigetragen haben. Durch die Entfernung eines Meniscus, der im Kniegelenk als Druckaufnehmer und -verteiler fungiert, entsteht infolge der Verkleinerung der Kontaktfläche im Gelenk und der Freilegung bisher abgedeckter und gepolsterter Gelenkflächenareale ein verändertes Belastungsmuster der Gelenkflächen mit erhöhter Belastung der jeweils artikulierenden Bereiche im Gelenk. Dies kann im Sinne der Störung des Gleichgewichts zwischen Belastung und Belastbarkeit des Gelenkknorpels als Ausgangspunkt für degenerative Gelenkvorgänge angesehen werden.

Für weitere Inkongruenzmodelle der experimentellen Arthroseerzeugung diente die klinische Beobachtung, daß nur geringfügige Fragmentdislokation nach Frakturen zur Arthrose im betreffenden Gelenk führen können, als Grundlage und als Anstoß.

An modellmäßig durchgeführten Malleolarfrakturen mit definierter Fragmentdislokation wurden

von RIEDE und Mitarbeitern (1969), die dabei für die Arthroseentstehung bedeutsamen Mechanismen zusammenfaßt. Sie führen dabei als ursächliche Faktoren die Verkleinerung der Gelenkfläche, zum Beispiel im menschlichen oberen Sprunggelenk um 30 - 60% bei Fragmentdislokation um 1 - 2 mm, und weiter eine entsprechende Erhöhung des Belastungsdruckes auf der weiterhin artikulierenden Restgelenkfläche mit dem daraus resultierenden Überlastungsschaden des Gelenkknorpels an.

Weitere experimentelle Anwendung dieses Inkongruenzmodells finden wir in Arbeiten von FARKAS und Mitarbeitern (1975), die die Auswirkungen von inartikulären Frakturen untersuchten, sowie bei REIMANN (1973) und bei FRANZ und Mitarbeitern (1979), die beide experimentelle Valgusdeformitäten mit dadurch bedingter Gelenkflächeninkongruenz zur Arthroseinduktion erzeugten. Die letztgenannte Arbeitsgruppe untersuchte mit Hilfe histologischer, histochemischer und autoradiographischer Methoden insbesondere die pathogenetischen Bedingungen und den Zeitraum der Arthroseentstehung sowie deren stadienhaftes Fortschreiten. Sie stellten dabei bei ihrem Modell der Valgusdeformität nach einer adaptiven Phase von 2 - 3 Monaten mitiedereinsetzender DNS-Synthese und gesteigerter Gly-

kosaminoglykansynthese dann im 3. bis 4. Monat nach dem experimentellen Gelenkeingriff einen Verlust von Knorpelgrundsubstanz als erstes Anzeichen einer arthrotischen Gelenkveränderung fest. Bei zunehmender Progredienz ist nach ihrer Aussage nach etwa 7-8 Monaten nach Herstellung der präarthrotischen Valgusdeformität bei deutlicher Insuffizienz der Grundsubstanzsynthesevorgänge mit Irreversibilität der arthrotischen Veränderungen zu rechnen, was ihnen von erheblicher klinischer Relevanz zu sein schien.

Die Inkongruenz der Artikulationsflächen darf sicherlich auch bei dem von uns untersuchten Modell der Arthroseinduktion durch Implantation unterschiedlich gestalteter Silikonteilprothesen als wesentlich an der Ausbildung der arthrotischen Gelenkveränderungen beteiligte Faktor angesehen werden, worauf später noch ausführlicher eingegangen werden soll.

## II. Diskussion der eigenen Untersuchungsergebnisse

---

Zusammenfassend kann zu der Vielzahl der bisher zur Erzeugung und Untersuchung arthrotischer Gelenkknorpelveränderungen durchgeführten Experimente mit ihren unterschiedlichen präarthrotischen, beziehungsweise arthroseinduzierenden Bedingungen in Übereinstimmung mit MOSKOWITZ (1972) gesagt werden, daß sie vom Versuchsaufbau her jeweils meist nur einen pathogenetischen Aspekt der Arthroseentstehung beinhalten und somit nur jeweils in begrenztem Ausmaß Aufschlüsse über den vorwiegend multifaktoriell ausgelösten, komplexen Mechanismus der Arthroseentstehung und -entwicklung geben können. In der Mehrzahl der Fälle werden vielmehr artefiziell erzeugte, unvollständig oder uncharakteristisch ausgebildete Erscheinungsformen degenerativer Gelenkveränderungen untersucht.

Aufschlußreicher und eher den Verhältnissen der arthrotisch-degenerativen Gelenkerkrankung beim Menschen entsprechend sind dabei nach MOSKOWITZ unter anderem spontan auftretende Arthrosefälle beim Tier.

Wie bei den oben besprochenen unterschiedlichen Arthrosemodellen anderer Autoren traten auch in unserem Falle die Veränderungen an den untersuchten Gelenken nicht spontan auf, sondern als Ergebnis einer Veränderung der anatomisch-funktionellen Gelenkeinheit. Durch die an unseren Ver-

suchstieren durchgeführte Implantation einer Kniegelenkteilprothese unterschiedlicher Gestalt und Ausführung aus Silikonkautschuk war jedoch innerhalb der Versuchsreihe eine größere Bandbreite und Variabilität hinsichtlich der für die Arthroseentstehung bedeutsamen pathogenetischen Mechanismen, sowie auch von Fall zu Fall in unterschiedlichem Maße hinsichtlich des möglichen morphologischen Erscheinungsbildes und des Ausprägungsgrades der arthrotischen Gelenkveränderungen im Falle ihres Auftretens gegeben. Da es je nach Gestaltung des prothetischen Implantats zum Wirksamwerden unterschiedlicher, in wechselnder Kombination auftretender Schädigungsmechanismen, die bei den oben angeführten Arthroseinduktionsmodellen anderer Untersucher meist nur als Einzelfaktoren die Gelenkveränderungen bewirkten, kommen konnte, war mit arthrotischen Gelenkbefunden zu rechnen gewesen, die weitgehend der ebenfalls multifaktoriell ausgelösten und entstandenen Gelenkarthrose des Menschen vergleichbar sind. Je nach Gelenksituation nach der Prothesenimplantation konnten dabei folgende pathogenetische Faktoren in unterschiedlichem Ausmaß und in unterschiedlicher Kombination arthroseinduzierend wirksam werden:

Gelenkflächeninkongruenz infolge

- ungenügender Prothesenanpassung
- Implantation von Prothesen mit unebener Oberfläche

- Implantation von keilförmigen Prothesen
- inkorrektcr Ausrichtung der implantierten Prothese
- Patelladislokation durch Einbringen zu großer prothetischer Implantate
- Gelenkinstabilität
- Meniscusentfernung

Kompression der Gelenkflächen infolge  
Implantation zu dicker oder keilförmiger  
Prothesen

Traumatisierung der Gelenkflächen

- nach Luxation der Prothesenimplantate
- durch den operativen Eingriff selbst

Instabilität des Gelenkes infolge von

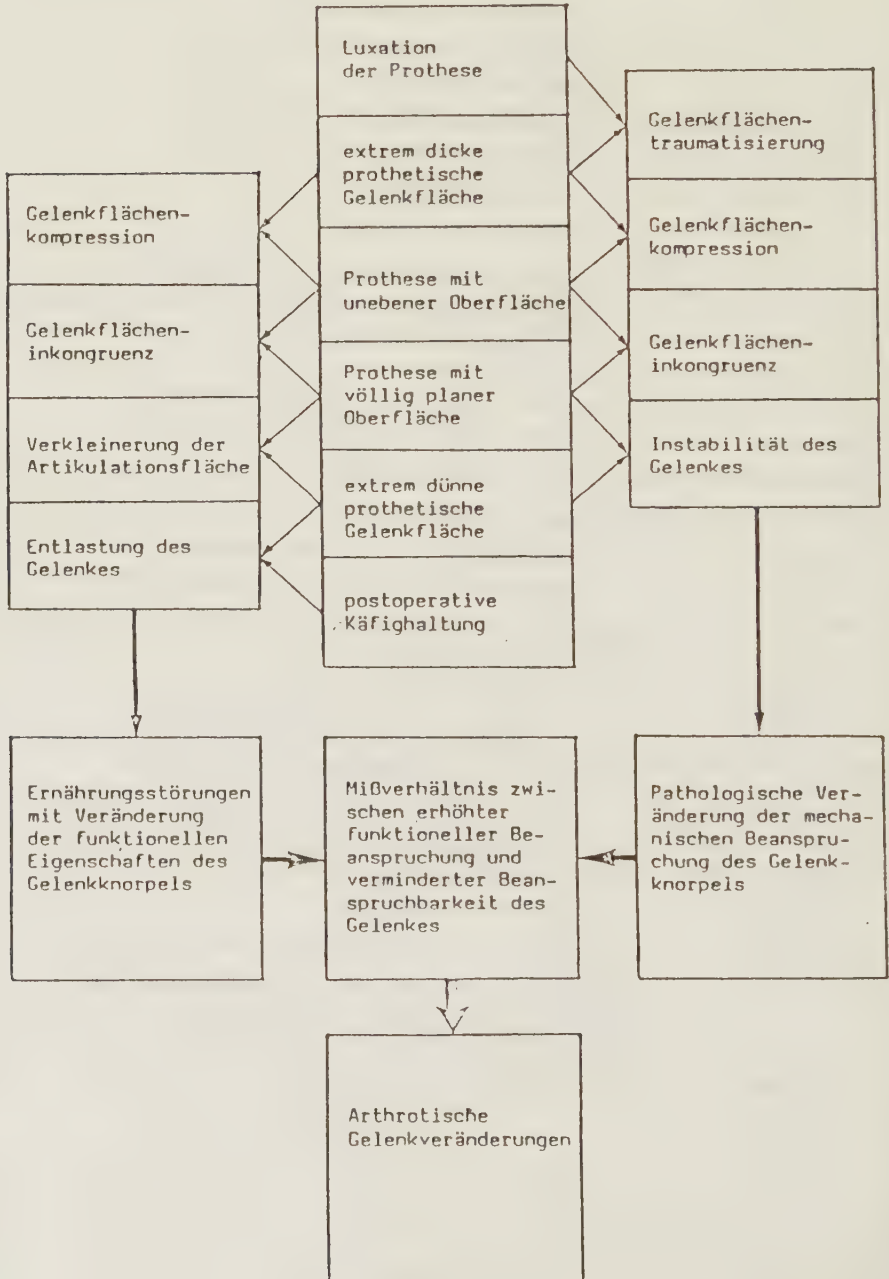
- Luxation der Prothesengelenkfläche
- Implantation zu dünner Prothesen

Ernährungsstörungen des Gelenkknorpels infolge von

- Kompression der Gelenkflächen
- postoperativer Immobilisation der Versuchstiere unter Käfighaltung
- evtl. postop. Entzündung oder Ergußbildung im Gelenk mit Schonhaltung und Entlastung

Die in unserer Versuchsreihe hinsichtlich des Schweregrades und der Erscheinungsform mit großer Variationsbreite aufgetretenen Gelenkveränderungen gilt es nun, soweit noch nicht

Pathogenese der Arthrose in unserem Arthroseinduktionsmodell  
nach Prothesenimplantation



im Zusammenhang mit den unterschiedlichen Arthrosemodellen anderer Autoren besprochen, in Beziehung zu den jeweils in unterschiedlichem Maß und in unterschiedlicher Kombination wirksam gewordenen pathogenetischen Schädigungsmechanismen zu setzen und zu beurteilen.

Wie erwähnt, konnten an Gelenkflächenpräparaten von Gelenken, in denen es zu Luxation der implantierten prothetischen Gelenkfläche durch Ablösung vom Befestigungsschaft gekommen war, schwerwiegende arthrotische Veränderungen beobachtet werden. Deren Ausmaß darf jedoch angesichts der primär zwar nicht geplanten, letztlich aber doch aufschlußreichen, experimentell aufgetretenen, funktionellen Gelenksituation nach Verlagerung der implantierten prothetischen Gelenkfläche nicht verwundern. Die Gelenke waren dadurch in gewissem Maße instabil geworden und die daraufhin auftretenden pathologischen Beanspruchungen mußten zwangsläufig in oft relativ kurzer Zeit zu derart ausgeprägten Veränderungen der Femurkondylengelenkfläche führen, zumal diese nach Prothesenluxation ohne wirkungsvolle Führung seitens eines straffen Bandapparates und der Kongruenz der Gelenkflächen zur Artikulation mit knorpellosem, spongiös-knöchernem Tibiaplateau gezwungen war.

Abgesehen von diesen durch Prothesenluxation hervorgerufenen degenerativen Gelenkveränderungen und den beim Kompressionsmodell besprochenen druckbedingten Zerstörungsvorgängen bei Implantation zu dicker Prothesen wurden auch an Kniegelenkspräparaten mit scheinbar regelrechtem Prothesensitz zum Teil schwere Veränderungen der Gelenkflächen gefunden. Die funktionelle Situation in diesen Gelenken war größtenteils dadurch gekennzeichnet, daß infolge mangelnder Prothesenanpassung bezüglich Form und Oberfläche oder durch die Implantation keilförmiger Prothesen oder Prothesen mit völlig planer oder unebener Oberfläche neben anderen pathogenetisch bedeutsamen Faktoren Inkongruenzen zwischen der verbliebenen Femurkondylengelenkfläche und der als Gelenkpartner eingesetzten prothetischen Gelenkfläche auftraten. In diesem Sinne kann auch infolge nicht exakt axialer Ausrichtung des Prothesenschaftes oder durch operationsbedingt inkorrekte Orientierung der Prothesengelenkfläche Inkongruenz der Gelenkflächen entstanden sein.

Die funktionelle Situation in diesen Gelenken war also dadurch gekennzeichnet, daß infolge der Inkongruenz der miteinander artikulierenden Gelenkflächen veränderte biomechanische Verhältnisse der Kraftübertragung und -aufnahme

gegenüber dem Normalgelenk bestanden. Die an diesen Gelenken mit Inkongruenz der Gelenkflächen aufgetretenen, teilweise schwerwiegenden degenerativen Veränderungen bis hin zur völligen Abtragung des zerstörten Gelenkknorpels mit Freilegung unterschiedlich großer und geformter Areale von subchondralem Knochen müssen unter den experimentell erzeugten biomechanischen Funktionsbedingungen vom physikalischen Gesichtspunkt her als geradezu erzwungen und gesetzmäßig entstanden angesehen werden. Im Vergleich zum Normalgelenk kam es an besagten Gelenken infolge der Inkongruenz der Kontaktflächen und der teilweise zusätzlich einwirkenden Kompression der Gelenkflächen durch mangelhafte Prothesenanpassung bedingt zu unterschiedlich stark ausgeprägter lokaler Fehlbelastung und Überanspruchung des Gelenkknorpels. Die Inkongruenz der Gelenkflächen führte dabei zu einer Verkleinerung der jeweils kraftübertragenden oder -aufnehmenden Fläche und zu einer Veränderung des Belastungsmusters innerhalb des Gelenkes. Vorher gleichmäßig belastete Gelenkflächenanteile wurden nach Implantation z.B. einer Prothese mit unebener Oberfläche oder aufgrund inkorrekturer Ausrichtung der Prothesengelenkfläche in unterschiedlichem Maße und teilweise auch auf unphysiologische Weise beansprucht und somit stellenweise auch überbelastet und geschädigt. Eine

inkongruenzbedingte Verkleinerung der Gelenkfläche führt nämlich aufgrund physikalischer Gesetzmäßigkeiten bei unveränderter Krafteinwirkung zu erhöhter lokaler Beanspruchung. Eine Verlagerung des Artikulationsbereiches innerhalb der Femurkondylengelenkfläche nach Prothesenimplantation kann bewirken, daß die Stelle der maximalen Belastung nicht mehr dem physiologischerweise am besten dafür ausgestatteten Gelenkflächenareal entspricht, sondern daß Bereiche mit oft dünnerem Gelenkknorpel und anderem strukturellen Aufbau die hauptsächliche funktionelle Beanspruchung aushalten müssen. Dieses Ungleichgewicht zwischen Funktion und Struktur muß bei ausbleibenden Kompensationsvorgängen früher oder später zu Überschreitung der Leistungsfähigkeit der beteiligten überlasteten Gelenkanteile und zu deren struktureller Schädigung führen.

Die, wie beim Kompressionsmodell der Arthroseinduktion bereits angeführt, mit der funktionellen Überbeanspruchung meist einhergehende, mechanisch bedingte Störung der Gewebsernährung in diesen Arealen vermindert zusätzlich die Leistungsfähigkeit des Gewebes und verhindert zudem das Wirksamwerden prinzipiell möglicher Kompensations- und Regenerationsmechanismen. Die dadurch beschleunigte und verstärkte Dekompensation der Gelenkgesamtsituation mußte bei den angeführten Fällen bei Versagen der Repara-

turmechanismen zu rascher Progredienz der degenerativen Gelenkveränderungen führen.

So waren bei einigen Versuchstieren an den Gelenken mit den entsprechenden experimentell erzeugten Artikulationsbedingungen bereits nach relativ kurzem postoperativem Beanspruchungsintervall zum Teil stark ausgeprägte, arthrotische Veränderungen aufgetreten. Der Gelenkknorpel war dabei oft im Hauptartikulationsbereich weitgehend zerstört und bis zum darunterliegenden Knochen abgetragen und lediglich in den weniger beanspruchten Kondylenrandbereichen fand sich noch normales oder nur geringfügig verändertes Knorpelgewebe.

Die bei unseren Versuchstieren teilweise auch an den Präparaten von Gelenken, an denen neben regelrechtem Sitz der Prothese die Form und Oberfläche der implantierten Prothese selbst, soweit im Rahmen der intraoperativen Anpassung möglich, den anatomischen und biomechanischen Gegebenheiten im Gelenk entsprachen, aufgetretenen leichteren und lokal begrenzten Veränderungen der Gelenkknorpeloberfläche können wenigstens in gewissem Maße auf die traumatisierende Wirkung des operativen Eingriffes selbst mit der Entfernung des medialen Meniscus und des medialen Anteils des Tibiaplateaus und dem Einbringen eines doch größeren Fremdkörpers in das leicht störbare Gelenkmilieu zurückgeführt werden. Von besonderer Bedeutung dürfte in diesem Zusammenhang der Einfluß der besonderen biomecha-

nischen Situation im Kaninchenkniegelenk auf die strukturelle Gelenkknorpelbeschaffenheit sein, zumal die Kniegelenke während der postoperativen Käfighaltung der Versuchstiere doch überwiegend rein statisch in während der Ruhephase stark abgewinkelter Position belastet wurden. Für die Aetiopathogenese dieser leichteren, oberflächlichen Gelenkknorpelveränderungen können in diesen Fällen statische Druckschädigung, sowie druck- und immobilisationsbedingte Ernährungsstörungen des Gelenkknorpelgewebes diskutiert werden.

Hinsichtlich der Ausdehnung und des Schweregrades der Veränderungen am jeweiligen Gelenk war jedoch kein eindeutiger Zusammenhang mit der Beanspruchungsdauer nach Prothesenimplantation festzustellen. So zeigte ein Präparat einer Femurkondyle, die mit einer zu dicken Prothese mit unebener, buckeliger Oberfläche in Artikulation war, bereits nach 7 Wochen hochgradige Zerstörung des Gelenkknorpels mit Freilegung von subchondraler Knochenoberfläche, während in anderen Fällen auch nach über fünfmonatigem postoperativem Intervall nur in geringem Ausmaß oberflächliche Gelenkknorpelveränderungen zu beobachten waren. Diese geringgradigen, umschriebenen Veränderungen waren teilweise auf leichtere Formen von Inkongruenz der Gelenkflächen, beispielsweise aufgrund der Implantation einer Prothese mit völlig planer Artikulations-

fläche, also ohne die leichte physiologische Konvexität, zurückzuführen.

Die Tatsache, daß auch nach mehrmonatiger postoperativer Artikulation einer knorpelüberzogenen, natürlichen Femurkondylengelenkfläche mit einer sicherlich noch nicht optimal gestalteten und angepaßten Silikonkautschukprothese an der betreffenden Gelenkknorpeloberfläche teilweise nur geringgradige, lokal umschriebene, strukturelle Veränderungen auftraten, läßt auf die Eignung dieser Art von Prothese für den therapeutischen teilprothetischen Einsatz schließen. Bei entsprechender Indikation kann dabei bei gut ausgeführtem teilprothetischem Gelenkflächenersatz mit einer hinsichtlich Form, Größe, Dicke und Oberflächenbeschaffenheit bezüglich der anatomisch-funktionellen Bedingungen im jeweiligen Gelenk optimierten Silikonkautschukprothese unseren Untersuchungen zufolge auch mit längerfristig zufriedenstellenden Ergebnissen gerechnet werden.

## F. ZUSAMMENFASSUNG

---

Die in vorliegender Arbeit dargestellten Ergebnisse unserer auf tierexperimenteller Versuchsanordnung basierenden rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen über die Belastbarkeit des Gelenkknorpels der Femurkondylen von Kaninchenkniegelenken unter Artikulation mit künstlichen Tibiaplateauersatz, der mittels Silikonkautschukprothesen unterschiedlicher Ausführung und Anpassung erfolgte, weisen eine große Bandbreite an morphologischen Variationen auf.

Neben Befunden mit weitgehend den ständig mituntersuchten Vergleichspräparaten der Gegenseite entsprechenden, unveränderten Gelenkknorpeloberflächen konnte eine Darstellung des nahezu vollständigen morphologischen Spektrums arthrotisch-degenerativer Gelenkveränderungen erarbeitet werden.

Die degenerativen Veränderungen der Kaninchenkniegelenksflächen reichten dabei von lediglich in umschriebenen Bereichen der Gelenkflächen auftretenden diskreten Aufrauungen der Oberfläche, wie sie typisch für die Frühphase der Gelenksarthrose sind, bis hin zu vollständiger Zerstörung und Abtragung des Gelenkknorpels mit Freilegung des subchondralen Knochengewebes, wie wir es im Endstadium arthrotischer Gelenkveränderung finden.

Hinsichtlich des Ausmaßes der aufgetretenen Gelenkveränderungen kann gesagt werden, daß die schwerstgradigen Gelenkflächenzerstörungen weniger mit der Prothesenkontaktzeit, sondern in erster Linie mit der Gestaltung der implantierten Prothese und mit der Durch-

führung des Gelenkflächenersatzes korrelieren. Bei mangelhafter Prothesenanpassung oder Implantation von Prothesen mit unebener Oberfläche war die biomechanische Situation in den jeweiligen Gelenken dadurch gekennzeichnet, daß über Inkongruenzen und veränderte regionale Druckverhältnisse teilweise exzessive lokale Fehlbelastung und Überbeanspruchung des Gelenkknorpels zustande kam und teilweise schon in relativ kurzer Zeit zwangsläufig erhebliche degenerative Gelenkveränderungen auftraten.

In Gelenken mit weniger ungünstigen Artikulationsbedingungen, beispielsweise nach Implantation relativ zu dünner Prothesen oder von Prothesen mit zumindest planer Oberfläche zeigten sich entsprechend nur mäßiggradige morphologische Veränderungen der Gelenkknorpeloberfläche als Folge unphysiologischer Beanspruchung wie Demaskierung oberflächlicher kollagener Faserstrukturen oder umschriebene Abhebungen der Oberfläche.

Als entscheidendes Kriterium für den Erfolg von teilprothetischem Gelenkflächenersatz mit den in unserem Modell verwendeten Silikonkautschukprothesen muß die optimale individuelle Anpassung der Prothese an das jeweilige Gelenk angesehen werden, wobei die Tatsache, daß auch nach mehrmonatiger postoperativer Artikulation einer knorpelüberzogenen, natürlichen Femurkondylengelenkfläche mit einer sicherlich noch nicht optimal gestalteten und an das Kaninchenkniegelenk angepaßten Silikonkautschukprothese an der betreffenden Gelenkknorpeloberfläche teilweise nur geringgradige, lokal umschriebene, strukturelle Veränderungen auftraten, auf die Eignung dieser Prothesenart für den therapeutischen Gelenkflächenersatz schließen läßt.

Bei entsprechender Indikationsstellung kann somit unseren Untersuchungen zufolge bei gut ausgeführtem teilprothetischem Gelenkflächenersatz mit einer hinsichtlich Form, Größe, Dicke und Oberflächenbeschaffenheit bezüglich der anatomisch-funktionellen Bedingungen im jeweiligen Gelenk optimierten Silikonkautschukprothese auch längerfristig mit zufriedenstellenden Ergebnissen gerechnet werden.

## L i t e r a t u r

- ANDERSON, C.E., LUDOWIEG, J., HARPER, H.A. und  
ENGLEMAN, E.P.: The composition of the or-  
ganic component of human articular cartila-  
ge. J Bone Jt. Surg. 46 A, 1176 (1964)
- AXHAUSEN, G.: Über einfache aseptische Knochen- u.  
Knorpelnekrose, Chondritis dissecans und Ar-  
thritis deformans. Arch.Klin.Chir., 99, 519  
(1912)
- BARNETT, C.H.: Synovial joints: Their structure  
and mechanism. 5.12, LONGMAN, GREEN, London  
(1961)
- BARNETT, C.H. und COBBOLD, A.F.: Lubrication within  
living joints. J. Bone Jt.Surg. 44 B, 662 (1962)
- BELART, W.: Jahresversammlung der Schweizerischen  
Gesellschaft für physikalische Medizin und Rheu-  
matologie, Bad Ragatz 1972. In: Tabulae Rheuma-  
tologicae, I. Teil, Aesopus-Verlag, Lugano-Mün-  
chen-Mailand (1973)
- BENNETT, G.A., BAUER, W. und MADDOX, S.J.: A study  
of the repair of the articular cartilage and  
the reaction of normal joints of adult dogs to  
surgically created defects in articular carti-  
lage, joint mice and patellar displacement.  
Amer.J.Path. 8, 499 (1932)
- BENNINGHOFF, A.: Form und Bau der Gelenkknorpel in  
ihren Beziehungen zu Funktion II: Der Aufbau  
des Gelenkknorpels in seinen Beziehungen zu Funk-  
tion. Z. Zellforsch. 2, 783 (1925)
- BERTHOLD, F. und THIERBACH, P.: Zur Belastbarkeit des  
Halte- und Bewegungsapparates aus sportmedizin-  
scher Sicht. Med. u. Sport 21, 165 (1981)
- BOBECHKO, W.P. und HARRIS, W.R.: The radiographic  
density of avascular bone. J.Bone Jt. Surg.  
42 B, 626 (1960)

- BOHR, H.: Experimental osteoarthritis in the rabbit knee joint. Acta Orthop. Scand. 47, 558 - 565 (1976)
- BOYDE, A. und ECHLIN, P.: Freeze and Freeze-Drying - A preparative technique for SEM. SEM JJTRJ 759 (1973) (Chicago)
- BRODIN, H.: Paths of nutrition in articular cartilage and intervertebral discs. Acta Orthop. Scand. 24, 177 (1955)
- BRUCE, J. und WALMSLEY, R.: Excision of the patella. J. Bone Surg. 24: 311 (1942)
- BULLOUGH, P., GOODFELLOW, J. und O'CONNOR, J.: The relationship between degenerative changes and load-bearing in the human hip. J. Bone Jt. Surg. 55 B, 746 (1973)
- BURCKHARDT, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Gelenkfunktion zur Arthritis deformans. Arch. Klin. Chir. 132, 706 (1924)
- CALANDRUCCIO, R.A. und GILMER, W.S.: Proliferation, regeneration and repair of articular cartilage of immature animals. J. Bone Jt. Surg. 44 A: 431 (1962)
- CAMERON, D.A. und ROBINSON, R.A.: Electron microscopy of epiphyseal and articular cartilage matrix in the femur of newborn infant. J. Bone Jt. Surg. 40 A, 163 (1958)
- CAMOSSO, M.E. und MAROTTI, G.: The mechanical behaviour of articular cartilage under compressive stress. J. Bone Jt. Surg. 44 A, 699 (1962)
- CARLSSON, H.: Reaction of rabbit patellary cartilage following operative defects. A morphological and autoradiographic study. Acta Orthop. Scand. (suppl.) 28: 318 (1957)
- CATTO, M.: A histological study of avascular necrosis of the femoral head after trans-cervical fracture. J. Bone Jt. Surg. 47 B, 749 (1965)

- CHARNLEY, J.: The lubrication of animal joints.  
Proc. Symp. Biomechs, p. 12. Instruction  
of Mechanical Engineers, London (1959)
- CHRISMAN, O.D., FESSEL, J.M. und SOUTHWICK, W.D.:  
Experimental production of synovitis and  
marginal articular exostoses in the knee  
joints of dogs. Yale J. Biol. Med. 37: 409  
(1965)
- CLARKE, J.C.: Surface characteristics of human  
articular cartilage - a scanning electron  
microscope study. J. Anat. 108,23 (1970)
- CLARKE, J.C.: Human articular surface contours  
and related surface depression frequency  
studies Ann. rheum. Dis. 30:15 (1971)
- COHN, B.N.E.: Total and partial patellectomy.  
Surg. Gynec. and Obstet. 79: 526 (1944)
- COLLINS, D.H.: The Pathology of Articular and  
Spinal Disease, S. 74 - 115. Edward Arnold,  
London (1949)
- COLLINS, D.H.: und MC ELLIGOTT, T.F.: Sulphate  
uptake by chondrocytes in relation to histo-  
logical changes in osteoarthritic human ar-  
ticular cartilage. Ann. Rheum. Dis. 19,318  
(1960)
- COTTA, H. und PUHL, W.: Oberflächenbetrachtun-  
gen des Gelenkknorpels. Arch. Orthop. Unfall-  
Chir. 68/152 (1970)
- COTTA, H.: Die Pathogenese der Gonarthrose  
Z. Orthop. 111: 490 (1973)
- COTTA, H. und PUHL, W.: Pathophysiologie des  
Knorpelschadens. In: BURRI, C. und RUTER, A.  
(Hrsg.): Knorpelschaden am Knie, Hefte zur  
Unfallheilkunde, Heft 127, 1 (1976)
- CRELIN, E.S.: Mitosis in adult cartilage. Science  
125, 650 (1957)

- CRELIN, E.S. und SOUTHWICK, W.O.: Changes induced by sustained pressure in the knee joint in articular cartilage of adult rabbits. Anat. Rec. 149: 113 (1964)
- DAVIES, D.V., BARNETT, C.H., COCHRANE, W. und PALFREY, A.J.: Electron microscopy of articular cartilage in the young adult rabbit. Ann. Rheum. Dis. 21,11 (1962)
- DAVIES, D.V.: In: Textbook of the Rheumatic Diseases. Ed. W.S.C. Copeman, 4th ed., S.40, Livingstone, Edimburgh (1969)
- DE PALMA, A. und FLYNN, J.: Joint changes following experimental partial and total patellectomy. J. Bone Surg. 44 A: 395 (1958)
- DE PALMA, A.F., MC KEEVER, C.D. und SUBIN, D.K.: Process of repair of articular cartilage demonstrated by histology and autoradiography with tritiated thymidine. Clin.Orthop. 48, 229 (1966)
- DINTENFASS, L.: Lubrication in synovial joints: a theoretical analysis: a theological approach to the problems of joint movements and joint lubrication J. Bone Jt.Surg. 45 A, 1241 (1963)
- EHRLICH, M.G., MANKIN, H.J., JONES, H., GROSSMAN, A., CRISPEN, C. und ANCONA, D.: Biochemical confirmation of an experimental osteoarthritis model. J. Bone Jt. Surg. 57A, 3: 392 (1975)
- EHRLICH, M.G., HOULE, P.A., VIGLIANI, G. und MANKIN, H.J.: Arthr. and Rheum. 21.761 (1978) aus: Chronisch- entzündliche Gelenkerkrankungen, S. 22. Hrsg.: D. Wessinghage, MMW Medizin Verlag GmbH München (1980)

- EKHOLM, R.: Articular cartilage nutrition.  
Acta anat. Suppl. 15 (1951)
- EKHOLM, R.: Nutrition of articular cartilage.  
Acta anat. 24, 177 (1955)
- ELLIOT, H.C.: Studies on articular cartilage.  
Amer. J. Anat. 58, 127 (1936)
- EVANS, E. B., EGGERS, G.W.N., BUTLER, J. K.  
und BLUMEL, J.: Experimental immobiliza-  
tion and remobilization of rat knee joints.  
J. Bone Jt. Surg. 42A, 737 (1960)
- EYRE, D. R., MC DEVITT, C. A., BILLINGHAM, M.E.J.,  
und MUIR, H.: Biosynthesis of Collagen and  
other Matrix proteins by articular cartilage  
in experimental osteoarthritis. Biochem. J.  
188: 823 (1980)
- FARKAS, T.A., BIRO, T. und BIHARI-VARGA, M.:  
Early changes in the composition of rabbit  
articular cartilage following experimental-  
ly produced intraarticular fractures. Acta  
orthop. Scand. 46: 716 (1975)
- FASSBENDER, H.G.: Strukturelle Grundlagen und  
Pathomechanismen von Arthritis und Arthrose.  
Dtsch. med. Wschr. 105, 864 (1980)
- FAWNS, H.T. und LANDELLS, J.W.: Histochemical  
studies of rheumatic conditions. I: Observa-  
tions on the fine structure of the matrix of  
normal bone and cartilage. Ann. rheum. Dis.  
12, 105 (1953)
- FEIN, R.S.: Are synovial joints squeeze-film lubri-  
cated? Proc. Inst. Mech.Eng. London. Part 3J  
181,125 (1967)
- FISHER, A.G.T.: A contribution to the pathology  
and etiology of osteoarthritis; with obser-  
vations upon the principles underlying its  
surgical treatment. Brit.Surg. 10,52 (1922)

- FITTON-JACKSON, S.: Environmental control of macromolecular synthesis in cartilage and bone: morphogenetic response to hyaluronidase. Proc. R. Soc. Lond. B 175, 405 (1970)
- FLOMAN, Y., EYRE, D.R. und GLIMCHER, M.J.: Induction of osteoarthritis in the rabbit knee joint. Chir. Orthop. 147, 278 (1980)
- FRANZ, R., FENGLER, H. und ARNOLD, K.: Der Start des arthrotischen Prozesses nach Herstellung einer definierten präarthrotischen Deformität in tierexperimentellen Untersuchungen. Beitr. Orthop. u. Traumatol. 26, 363 (1979)
- FULLER, J.A. und GHADIALLY, F. N.: Ultrastructural observations on surgically produced partial-thickness defects in articular cartilage. Clin. Orthop. 86, 193 (1972)
- GARDNER, D.L. und WOODWARD, D.: Scanning electron microscopy and replica studies of articular surfaces of guinea pig synovial joints. Ann. rheum. Dis. 28:379(1969)
- GARDNER, D.L. und MC GILLIVRAY, D.C.: Surface structure of articular cartilage (Historical review). Ann. rheum. Dis. 30 : 10 (1971)
- GARDNER, D.L. und MC GILLIVRAY, D.C.: Living articular cartilage is not smooth. Ann. rheum. Dis. 30 : 3 (1971)
- GARDNER, D.L., LONGMORE, R.B., GILMORE, R.St. und ELLIOT, R.J.: Age- related changes in articular cartilage determined by interferometry. In: Proceedings of the XIII International Congress on Rheumatology. Excerpta Medica International Congress Series No. 299, S. 132 (1973)
- GEORGE, R.C., und CHRISMAN, O.D.: The role of cartilage polysaccharides in osteoarthritis. Clin. Orthop. 57: 259 (1968)

- GHADIALLY, F.N., MEHTA, P.N. und KIRKALDY-WILLIS, W.H.:  
Ultrastructure of articular cartilage in experimental produced liparthrosis. J. Bone Jt. Surg. 52 A, 1147 (1970)
- GHADIALLY, F. N., FULLER, J. A. und KIRKALDY-WILLIS, W.H.:  
Ultrastructure of full-thickness defects in articular cartilage. Arch. Pathol. 92, 356 (1971)
- GHADIALLY, F.N., AILSBY, R.L. und ORYSCHAK, A.F.:  
Scanning electron microscopy of superficial defects in articular cartilage. Ann. rheum. Dis. 33: 327 (1974)
- GROH, H. und GROH, P.: Sportverletzungen und Sport-schäden. Luitpold-Werk, München (1975)
- GROSS, J. E., MATHEWS, M.B. und DORFMAN, A.: Sodium chondroitin sulfate-protein complexes of cartilage. J. Bio. Chem. 235, 2889 (1960)
- HACKENBROCH, M.: Die Arthrosis deformans der Hüfte. Thieme-Verlag, Leipzig (1943)
- HALL, M.C.: Cartilage changes after experimental immobilization and remobilization of rat knee joints. J. Bone Jt. Surg. 45A: 36 (1963 a)
- HALL, M.C.: Articular changes in the knee of the adult rat after prolonged immobilization in extension. Clin. Orthop. 34: 184 (1963 b)
- HAM, A.W. und LEESON, T.S.: Histology, S. 298, Pitman Medical, London (1961)
- HAMMAR, J.A.: Über den feineren Bau der Gelenke. Abth. II. Der Gelenkknorpel. Arch. mikros. Anat. 43, 813 (1894) (aus: GARDNER, D.L. und MC GILLI-VRAY, D.C. = 1971 =)
- HARRISON, M.H.M., SCHAJOWICZ, F. und TRUETA, J.: Osteoarthritis of the hip: A study of the nature and evolution of the disease. J. Bone Jt. Surg. 35 B: 598 (1963)

- HEIMSTÄDT, P.: Diagnose und Differentialdiagnose der Arthritiden und Arthrosen. In: Colloquia rheumatologica 8. Hrsg. von H.Mathies, Werk-Verlag Dr. Banaschewski, München (1980)
- HODGE, J.A. und MC KIBBIN, B.: The nutrition of mature and immature cartilage in rabbits. J. Bone Jt. Surg. 51 B, 140 (1969)
- HOLMDAHL, D.E. und INGELMARK, B.E.: The contact between articular cartilage and medullary cavities of the bone. Acta. Orthop. Scand. 20, 156 (1950)
- HOWELL, D.S.: The pathogenesis of osteoarthritis. Sem. in Arthritis Rheum. 5, 365 (1975)
- HULTH, A., LINDBERG, L. und TELHAG, H.: Experimental osteoarthritis in rabbits. Acta Orthop. Scand. 41,522 (1970)
- HUNTER, W.: Of the structure and diseases of articulating cartilages. Phil. Trans. 42,514 (1742 - 43)  
(aus: GARDNER, D.L. und MC GILLIVRAY, D.C.(1971)
- INGELMARK, B.E. und SAAF, J.: Über die Ernährung des Gelenkknorpels. Acta Orthop. Scand. 17, 303 (1948)
- INOUE, H., KODAMA, T. und FUJITA, T.: SEM of normal and rheumatoid articular cartilages. Arch. hist. jap. 30, 425 (1969)  
(aus: GARDNER, D.L. und MC GILLIVRAY, D.C.(1971)
- INSALL, J.N.: Intra-articular surgery for degenerative arthritis of the knee. J. Bone Jt. Surg. 49 B, 211 (1967)
- KAPLAN, D. und MEYER, K.: Ageing of human cartilage. Nature (London) 183, 1267 (1959)
- KNOLL, M. und RUSKA, E.: Das Elektronenmikroskop. Z. Physik. 78, 318 (1932)

- KOCH, H.: Über Schädigungen des Gelenkknorpels durch übermäßige Druckeinwirkungen. Deutsche Ztschr. f. Chir. 201, 367 (1927)
- KRAKOVITS, G.: Die Elastizität des Gelenkknorpels. Anat. Anz. 124, 113 (1969)
- KROMPECHER, S.: Fonction et forme. Nouveaux points de vue et resultats dans l'adaptation fonctionnelle, regeneration et neodifferentiation des tissus. VI. Intern. Feder. Anat. Congr., Paris (1955)
- LEONHARDT, H.: Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen S.130, 4.Aufl. Thieme-Verlag Stuttgart (1974)
- LEWIS, J.H.: Alcaptonurie in a rabbit. J.Biol. Chem. 70, 669 (1926)
- LINN, FC und SOKOLOFF, L.: Movement and composition of interstitial fluid of cartilage. Arthr. Rheum. 8, 481 (1965)
- LITTLE, T., FREEMAN, M.A.R. und SWANSON, S.A.V.: Experiments on friction in the human hip joint. Lubrication and Wear in Joints, Ed. by V.Wright p. 110. Sector, London (1969)
- LLOYD-ROBERTS, G.: The role of capsular changes in osteoarthritis of the hip joint. J. Bone Jt.Surg. 35 B: 627 (1953)
- LONGMORE, R.B. und GARDNER, D.L.: Development with age of human articular cartilage surface structure. Ann. Rheum. Dis. 34: 26 (1975)
- LUTFI, A.M.: Morphological changes in the articular cartilage after meniscectomy. J. Bone Jt.Surg. 57 B, 4: 525 (1975)
- MAC CONNAIL, M.A.: The function of intraarticular fibrocartilages. J. Anat. 66, 210 (1932)
- MALEMUD, C. J., NORBY, D.P. und SOKOLOFF, L.: Connect. Tiss. Res. 6, 171 (1978)  
aus: Chronisch-entzündliche Gelenkerkrankungen, S. 22, Hrsg.: D. Wessinghage, MMW Medizin-Verlag GmbH München (1980)

- MANKIN, H. J.: Localization of tritiated thymidine in articular cartilage of rabbits. III. Mature articular cartilage. J. Bone Jt. Surg. 45 A, 529 (1963)
- MANKIN, H. J und LIPIELLO, L.: The turnover of adult rabbit articular cartilage. J. Bone Jt. Surg. 51 A, 1591 (1969)
- MAROUDAS, A.: Hyaluronic acid films. Proc. Just. Mech. Eng. London Part 3 J 181, 122 (1967)
- MAROUDAS, A.: Physicochemical properties of cartilage in the light of ion-exchange theory. Biophys. J. 8, 575 (1968)
- MAROUDAS, A., BULLOUGH, P., SWANSON, S.A.V. und FREEMAN, M.A.R.: The permeability of articular cartilage. J. Bone Jt. Surg. 50 B, 166 (1968)
- MAROUDAS, A.: Glycosaminoglycan turn-over in articular cartilage. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B 271, 293 (1975)
- MAROUDAS, A.: Physico-chemical properties of articular cartilage. In: Adult articular cartilage S. 131-170. Edited by M.A.R. FREEMAN. London: Pitman Medical (1979)
- MARSHALL, J.L.: Periarticular osteophytes. Initiation and formation in the knee of the dog. Clin. Orthop. 62: 37 (1969)
- MATTHIAS, H.H. und GLUPE, J.: Immobilisation und Druckbelastung in ihrer Wirkung auf die Gelenke. Arch. Orthop. Unfall-Chir. 60, 380 (1966)
- MC CALL, J.G.: SEM of articular surfaces. Lancet 2, 1194 (1968)
- MC CUTCHEN, C.W.: Mechanism of animal joints. Sponge-hydrostatic and weeping bearings. Nature (London) 184, 1284 (1959)

- MC CUTCHEN, C.W.: Boundary lubrication by synovial fluid: Demonstration and possible osmotic explanation. Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 25, 1061 (1966)
- MC DEVITT, C.A. und MUIR, H.: Biochemical changes in the cartilage of the knee in experimental and natural osteoarthritis in the dog. J. Bone Jt. Surg. 58 B, 94 (1976)
- MC DEVITT, C.A., GILBERTSON, E. und MUIR, H.: An experimental model of osteoarthritis: early morphological and biochemical changes. J. Bone Jt. Surg. 59B, 1,24 (1977)
- MC KIBBIN, B. und HOLDSWORTH, F.W.: The nutrition of immature joint cartilage in the lamb. J. Bone Jt. Surg. 48 B, 793 (1966)
- MEACHIM, G. und COLLINS, D.H.: Cell counts of normal and osteoarthritic articular cartilage in relation to the uptake of sulphate ( $^{35}\text{SO}_4^-$  in vitro. Ann. rheum. Dis. 21,45 (1962)
- MEACHIM, G.: The effect of scarification on articular cartilage in the rabbit. J. Bone Jt. Surg. 45 B, 1, 150 (1963)
- MEACHIM, G und ROY, S.: Intracytoplasmic filaments in the cells of adult human articular cartilage. Ann. rheum. Dis. 26,50 (1967)
- MEACHIM, G. und ROY, S: Surface ultrastructure of mature adult human articular cartilage. J. Bone Jt. Surg. 51 B, 529 (1969)
- MEACHIM, G. und STOCKWELL, R.A.: The Matrix (In: Adult Articular Cartilage, M.A.R. FREEMAN (1979), Pitman Medical, London S.5)
- MEACHIM, G.: Ways of cartilage breakdown in human and experimental osteoarthritis. In: The Aetiopathogenesis of Osteoarthritis G.Nuki S.25 ed. Pitman Medical Publishings Co. Ltd. England (1980)

- MITAL, M.A. und MILLINGTON, P.F.: Osseous pathway of nutrition to articular cartilage of the human femoral head. *Lancet* 842 (1970)
- MOHR, W., WILD, A. und WOLF, H.P.: *Virchows Arch B (Cell Path.)* 28,1 (1978) In: Chronisch-entzündliche Gelenkerkrankungen S.11, Hrsg.v. D. Wessinghage, MMW Medizin Verlag GmbH München (1980)
- MOHR, W. und MENNINGER, H.: *Arthr. and Rheum.* (im Druck) aus: Chronisch- entzündliche Gelenkerkrankungen S.14. Hrsg.: D. Wessinghage, MMW Medizin Verlag GmbH München (1980)
- MOSKOWITZ, R.W., DAVIS, W., SAMMARCO, J., MAST, W. und CHASE, S.W.: Experimentally-induced corticosteroid arthropathy. *Arthritis Rheum.* 13: 236 (1970)
- MOSKOWITZ, R.W.: Experimental models of degenerative joint disease. *Sem. in Arthritis Rheum.* 2, 95 (1972)
- MOSKOWITZ, R.W., DAVIS, W., SAMMARCO, J., MARTENS, M., BAKER, J., MAYOR, M., BURSTEIN, A.H. und FRANKEL, V.H.: Experimentally induced degenerative joint lesions following partial meniscectomy in the rabbit. *Arthritis Rheum.* 16, 3: 397 (1973)
- MUIR, I.H.M.: Biochemistry. In: *Adult articular cartilage*. Ed. M.A.R. Freeman, S. 145 Pitman Medical, London (1979)
- MURRAY, D.C.: Experimentally-induced arthritis using intra-articular papain. *Arthritis Rheum.* 7: 211 (1964)
- OATLEY, C.W.: The scanning electron microscope. *The New Scientist* 12, 153 (1958)
- OHLSSON, K.: *Ann. N.Y. Acad. Sci* 256, 409 (1975) Aus: Chronisch- entzündliche Gelenkerkrankungen S.20. Hrsg.: D. Wessinghage, MMW Medizin Verlag GmbH München (1980)

- OTTE, P.: Die Pathogenese der aktivierten Arthrose. In: Aktuelle Rheumaprobleme: Arthrosen. Hrsg.v. H. Mathies, Werk-Verlag Dr. Banaschewsky, München (1971)
- OTTE, P.: Ein Vergleich der Pathogenese und Pathophysiologie der Arthrose und Arthritis. In: Colloquia Rheumatologica 8, S.20  
Hrsg. v. H. Mathies, Werk-Verlag Dr. Banaschewsky, München (1980)
- PFEFFERKORN, G. und BLASCHKE, R.: REM für Oberflächenuntersuchungen. Umschau in Wissenschaft und Technik, Frankfurt, Heft 18, 584 (1967)
- POND, M.J. und NUKI, G.: Experimentally-induced osteoarthritis in the dog. Ann. Rheum. Dis. 32, 387 (1973)
- PUHL, W.: Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zur Frage früher Knorpelschädigungen durch leukocytaire Enzyme. Arch. orthop. Unfall-Chir. 70,87 (1971)
- PUHL, W., DUSTMANN, H.O. und QUOSDORF, U.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Regeneration des Gelenkknorpels. Arch. Orthop. Unfall-Chir. 74, 352 (1973 a)
- PUHL, W., DUSTMANN, H.O.: Die Reaktionen des Gelenkknorpels auf Verletzungen (Tierexperimentelle Untersuchungen) Z. Orthop. 111, 494 (1973 b)
- PUHL, W. and IYER, V.: SEM observations on the structure of the articular cartilage surface in normal and pathological condition. SEM IITRI 675 (1973 a = Part III=)
- PUHL, W.: Die Mikromorphologie gesunder Gelenkknorpeloberflächen. Z. Orthop. 112, 262 (1974)

- RADI, I.: Pathogenese degenerativer Gelenkserkrankungen. Wiener medizinische Wochenschrift, Sonderheft 1980, 7
- REDLER, J. und ZIMNY, M.L.: SEM of normal and abnormal articular cartilage and synovium. J. Bone Jt. Surg. 52 A, 1395 (1970)
- REDLER, J. : A scanning electron microscopic study of human normal and osteoarthritic articular cartilage. Clin. Orthop. 103, 262 (1974)
- REFIOR, H. J.: Altersabhängige Veränderungen der Meniscusoberfläche. REM-Untersuchungen. Arch. orthop. Unfall-Chir. 71, 316 (1971)
- REFIOR H.J. und HÜBNER, G.: Zur Morphologie des hyalinen Gelenkknorpels unter Immobilisation und Remobilisation. Arch. Orthop. Traumat. Surg. 91, 305 (1978)
- REIMANN, J.: Experimental osteoarthritis of the knee in rabbits induced by alteration of the load-bearing. Acta orthop. Scand. 44, 496 (1973)
- REPO, R.U. und MITCHELL, N.: Collagen synthesis in mature articular cartilage of the rabbit. J. Bone Jt. Surg. 53 B, 541 (1971)
- REYHER, C.: Über die Veränderungen der Gelenke bei dauernder Ruhe. Dtsch. Z. Chir. 3, 189 (1873)
- RIEDE, U.N., SCHWENK, R.K. und WILLENEGGER, H.: Experimenteller Beitrag zur Erklärung der sekundären Arthrose nach Frakturen des oberen Sprunggelenkes. Helv. Chir. Acta 36, 343 (1969)
- RIEDE, U.N.: Funktionelle morphometrische Analyse des alternden Gelenkknorpels. Verh. dtsch. Ges. Path. 59, 313 (1975)
- ROBERTS, A.D.: The role of electrical repulsive forces in synovial fluid. Nature (London) 231, 436 (1971)

- ROHEN, J.W.: Funktionelle Anatomie des Menschen, S.15, Schattauer-Verlag, Stuttgart (1977)  
3. Auflage
- ROSENBERG, L., JOHNSON, B. und SCHUBERT M.: Protein-polysaccharides from human articular and costal cartilage. J. clin. Invest. 44, 1647 (1965)
- SALTER, R. B. und FIELD, P.: The effects of continuous compression on living articular cartilage J. Bone Jt. Surg. 42 A, 1, 31 (1960)
- SALTER, R.B., GROSS, A. und HALL, J.W.: Hydrocortisone arthropathy, an experimental investigation. Canad. Med. Ass J. 97: 374 (1967)
- SALTER, R.B., SIMMONDS, D.F., MALCOLM. B.W., RUMBLE, E.J., MAC MICHAEL, D. und CLEMENTS, N.D.: The biological effect of continuous passive motion on the healing of full-thickness defects in articular cartilage. J. Bone Jt. Surg. 62 A, 1232 (1980)
- SANDRITTER, W.: Allgemeine Pathologie. S.746 ff., Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1981)  
2. Auflage
- SCHILLER, S., MATHEWS, M.B., CIFONELLI, J.A. und DORFMAN, A.: The metabolism of mucopolysaccharides in animals. J. Biol. Chem. 218, 139 (1956)
- SCHUBERT, M. und HAMERMAN, D.: A primer of connective tissue biochemistry. Philadelphia, Lea und Febiger (1968)
- SHAPIRO, F. und GLIMCHER, M.J.: Induction of osteoarthrosis in the rabbit knee joint. Clin. Orthop. 147, 287 (1980)
- SILBERBERG M. und SILBERBERG, R.: Osteoarthritis in mice fed diets enriched with animal or vegetable fat. Arch. Path. (Chicago) 70: 385 (1960)

- SILBERBERG, M., SILBERBERG, R. und ORCUTT, B.:  
Modifying effect of linoleic acid on articular aging and osteoarthrosis in lard-fed mice. *Gerontologica (Basel)* 11: 179 (1965)
- SILBERBERG, M., HASLER, M. and SILBERBERG, R.:  
Articular cartilage of dwarf mice: Submicroscopic effects of somatotropin. *Path. Microbiol.* 29: 137 (1966 a)
- SILBERBERG, M. SILBERBERG, R. und HASLER, M.: Fine structure of articular cartilage in mice receiving cortisone acetate. *Arch. Path.(Chicago)* 82, 569 (1966 b)
- SILBERBERG, R.: In: Current concepts of degenerative joint disease (osteoarthritis). *Bull. Rheum. Dis.* 17, 459 (1967)
- SIMON, W. H.: Scale effects in animal joints. I. Articular cartilage thickness and compressive stress. *Arthritis Rheum.* 13, 244 (1970)
- SIMON, W. H., RICHARDSON, S., HERMAN W., PARSONS, J.R. und LAUE, J.: Long-term effects of chondrocyte death on rabbit articular cartilage in vivo. *J. Bone Jt. Surg.* 58A, 4, 517 (1976)
- SOKOLOFF, L.: Elasticity of aging cartilage. *Fed. Proc.* 25, 1089 (1960)
- SOKOLOFF, L.: The biology of degenerative joint disease. The University of Chicago Press, Chicago and London (1969)
- STOCKWELL, R.A. und MEACHIM, G.: The chondrocytes. In: *Adult Articular Cartilage*, S.69 von M.A.R. Freeman, Pitman Medical London (1979)
- STOTZ, S.: Klinik, Differentialdiagnose und Therapie der degenerativen Erkrankungen am Bewegungsapparat. *Die Heilkunst* 6, 1 (1976)
- SWANN, D. A., RADIN, E.L., NAZIMIEC, M., WEISSER, P.A., CURRAN, N. und LEWINNEK, G.: Role of hyaluronic acid in joint lubrication. *Ann. Rheum.Dis.* 33, 318 (1974)

- SWANN, D.A., SOTMAN, S., DIXON, M. und BROOKS, C.:  
The isolation and partial characterization of  
the major glycoprotein (LPG-1) from the articular  
lubricating fraction from bovine synovial fluid.  
Biochem.J. 161,473 (1977)
- SWANN, D.A.: Macromolecules of synovia . In: The  
Joints and Synovial Fluid, von L.Sokoloff, S.407,  
Academic Press, New York (1978)
- THAXTER, T.H., MANN, R.A. und ANDERSON, C.E.: Degene-  
ration of immobilized knee joints in rats. J.Bone  
Jt. Surg. 47 A, 567 (1965)
- THOMPSON, R.C., and BASSETT, C.A.L.: Histological ob-  
servations on experimentally induced degeneration  
of articular cartilage. J. Bone Jt. Surg. 52 A,  
3, 435 (1970)
- TRIAS, A.: Effect of persistent pressure on the arti-  
cular cartilage. An experimental study. J.Bone  
Jt. Surg. 43 B, 2, 376 (1961)
- TRUETA, J. and LIMA, C.: Ageing and Osteoarthritis.  
Gerontologica Clinica 1, 283 (1959)
- VON ARDENNE, M.: Das Elektronenrastermikroskop. Theo-  
retische Grundlagen. Z. Phys. 109, 554 (1938)
- WAGENHÄUSER, F.J.: Allgemeine klinische Diagnostik und  
Differentialdiagnostik der Arthrose. In: Aktuel-  
le Rheumaprobleme: Arthrosen. Hrsg. v. H.Mathies.  
Werk-Verlag Dr. Banaschewski, München (1971)
- WAGENHÄUSER, F. J.: Die Rheumamorbidität. Huber-Ver-  
lag. Bern-Stuttgart-Wien (1969)
- WAINE, H.: In: Current concepts of degenerative joint  
disease (osteoarthritis). Bull. Rheum. Dis 17,459  
(1967)

- WALCHER, K. und STÜRZ, H.: Führt Immobilisation und dosierte Druckbehandlung im Tierversuch zum knöchernen Durchbau. Arch. orthop. Unfall-Chirurg. 71, 216 (1971)
- WALKER, P.S., DOWSON, D., LONGFIELD, M.D. und WRIGHT, V.: "Boosted lubrication" in synovial joints by fluid entrapment and enrichment. Ann. Rheum. Dis. 27, 512 (1968)
- WALKER, P.S., SIKORSKY, J., DOWSON, D., LONGFIELD, M.D., WRIGHT, V., BUCKLEY, T.: Behaviour of synovial fluid on surfaces of articular cartilage. Ann. Rheum. Dis. 28, 1 (1969)
- WEICHSELBAUM, A.: Die senilen Veränderungen der Gelenke und deren Zusammenhang mit der Arthritis deformans. S.B. Akad. Wiss. Wien (math.-nat. Klasse) 75, 193 (1877 abt. 3)
- WEIGHTMAN, B. und KEMPSON, G.E.: "Load carriage". In: Adult Articular Cartilage, S 291 von M.A.R. Freeman, Pitman Medical London (1979)
- WEISS, C., ROSENBERG, L. und HELFET, A.J.: An ultrastructural study of normal young adult human articular cartilage. J. Bone Jt. Surg. 50 A, 663 (1968)
- WEISSMAN, G., BECHER, B., WIEDERMANN, G., und BERHEIMER, A.: Studies on lysosomes. VII. Acute and chronic arthritis produced by intra-articular injections of streptolysin S in rabbits. Amer. J. Path. 46, 129 (1965)
- WOOD, D.M., WUSTEMAN, F.S. und CURTIS, C.G.: The degeneration of intravenously injected chondroitin 4-sulphate in the rat. Biochem. J. 134, 1009 (1973)
- WOOLLEY, D.E. und EVANSON, J.M.: Collagenase and its natural inhibitors in relation to the rheumatoid joint. Conn. Tiss. Res. 5, 31 (1977)
- ZIMNY, M.L. und REDLER, J.: Chondrocyte in health and disease. A scanning electron microscopic study. SEM III TRI 806 (1976)

NACHWORT

Für die Überlassung des Themas und für die Hilfe bei der Durchführung der Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. Wilhelm, Leiter der Handchirurgischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik München und Herrn Privatdozent Dr. Feldmeier ein herzliches Dankeschön sagen.

Ebenfalls danken möchte ich Frau Dipl.Phys. Schinko und Herrn Prof. Dr. Wetzstein, sowie Frau Hildebrandt und Herrn Grosse von der Anatomischen Anstalt der Universität München, ferner Frau Schlötterer und allen jenen, die mich mit Rat und Tat bei meiner Dissertationsarbeit unterstützt haben.



## LEBENS LAUF

Am 20.05.1957, wurde ich, Franz Schelkle, als erstes Kind des Maschinenschlossers Karl Schelkle und seiner Gattin Edburga Schelkle, geb. Follner, in Denklingen, Landkreis Landsberg am Lech, geboren.

Von September 1963 bis Juli 1968 besuchte ich die Volksschule in Denklingen. Anschließend trat ich in das Gymnasium Schongau über, das ich im Juli 1977 nach Erhalt des Reifezeugnisses verließ.

Im Wintersemester 1977/78 nahm ich an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität mein Medizinstudium auf.

Die ärztliche Vorprüfung legte ich im August 1979 ab, den ersten und zweiten Teil des Staatsexamens im August 1980 bzw. im März 1983.









